Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. A. Hirsch

HYPERBILIRUBINÄMIE UND AUSTAUSCHTRANSFUSION (KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNG VON 89 KINDERN DER JAHRGÄNGE 1962–1967, DIE AN MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM (MHN) ODER AN NICHT SEROLOGISCH BEDINGTER HYPERBILIRUBINÄMIE ERKRANKTEN UND DURCH AUSTAUSCHTRANSFUSION (AT) THERAPIERT WURDEN.)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Bernd H. Sadler
aus Pforzheim

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523707_0052

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. A. Hirsch

HYPERBILIRUBINÄMIE UND AUSTAUSCHTRANSFUSION (KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNG VON 89 KINDERN DER JAHRGÄNGE 1962–1967, DIE AN MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM (MHN) ODER AN NICHT SEROLOGISCH BEDINGTER HYPERBILIRUBINÄMIE ERKRANKTEN UND DURCH AUSTAUSCHTRANSFUSION (AT) THERAPIERT WURDEN.)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Bernd H. Sadler
aus Pforzheim

1977

Dekan:	Professor Dr. R. Lempp
Berichterstatter:	Professor Dr. S. Heller
	(Professor Dr. H.A. Hirsch)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOFORTDRUCK H. G. VOGLER TÜBINGEN

Inhaltsübersicht

A) Einleitung
Geschichtliches Seite 1

B) Hauptteil

1. Epikritische Betrachtung des Mhn. Seite 3
1.1. Die Pathogenese des Mhn. Seite 3
1.1.1. bei Rh-Inkompatibilität Seite 3
1.1.2. bei ABO-Inkompatibilität Seite 5
1.1.3. Ursachen einer postpartalen, nicht serologisch bedingten Hyperbilirubinämie Seite 5
1.2. Das klinische Erscheinungsbild des Mhn. Seite 8
1.3. Laborbefunde Seite 10
1.4. Häufigkeit des Mhn. Seite 10
1.4.1. Häufigkeit des durch Rh-Inkompatibilität beginten Mhn. Seite 10
1.4.2. Häufigeit des durch ABO-Inkompatibilität bedingten Mhn. Seite 11
1.5. Faktoren, die unmittelbar die Schwere des Mhn. beeinflussen Seite 12
1.5.1. Die Reife des kindlichen Organismus Seite 12
1.5.2. Der Einfluß des ABO-Systems bei Rh-Inkompatibilität Seite 13
1.5.3. Zeitpunkt und Art der Entbindung Seite 13
1.6. Diagnose des Mhn. Seite 14
1.7. Therapie des Mhn. Seite 17
1.7.1. Vorzeitige Geburtseinleitung Seite 17

		Seite
1.7.2.	Blutaustauschtransfusion (AT)	20
1.7.2.1.	Indikation	20
1.7.2.2.	Kritischer Bilirubinwert in Bezug auf das Kindesalter	21
1.7.2.3.	Art und Menge des ausgetauschten Blutes	27
1.7.2.4.	Technik und Zeitdauer der AT	27
1.7.2.5.	Zwischenfälle bei der AT	29
2.	Die Spätprognose des Mhn nach AT	32
2.1.	Die Spätschäden des Mhn	34
2.2.	Mütterlicher Antikörpertiter und Spätprognose	36
2.3.	Indirektes Bilirubin und Spätprognose	37
3.	Eigene Untersuchungen und Ergebnisse	38
3.1.	Die Situation an der Universitätsfrauenklinik Tübingen	38
3.1.1.	Nachuntersuchungen	38
3.2.	Methodik	39
3.3.	Zielsetzung	41
3.4.	Methodik von Nachuntersuchungen in der Literatur (mit Autorenangabe)	49
3.4.1.	EEG-Untersuchungen	49
3.4.2.	Intelligenzprüfungen anhand unterschiedlicher Testverfahren	49

Seite

3.4.4.	Neurologische Untersuchungen (teilweise mit HNO- u. Augenärztlicher Überprüfung)	50
3.4.5.	Fragebogenuntersuchungen	50
3.4.6.	Röntgenuntersuchungen	50
3.5.	Vorstellung unseres Krankengutes	51
3.6.	Auffälligkeiten in Beziehung zu klinisch-serologischen Kriterien aus der Neonatalperiode mit Diskussion	74
3.7.	Gemeinsame Untersuchungsergebnisse der Kollektive von Sadler (1962 - 1967) und Langguth (1967 - 1970)	109
3.8.	Gegenüberstellung der ermittelten Auffälligkeiten der Kollektive von Sadler - Langguth	110
C)	Diskussion	112
D)	Tabellen mit Legende	115
E)	Literaturverzeichnis	

A) E I N L,E I T U N G

Hippocrates berichtete schon ca. 400 v. Chr. in einem Einzelbericht über den "Hydrops congenitus" dem schwersten klinischen Erscheinungsbild des Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn). Erst 1614 erscheinen dann wieder genaue Beobachtungen von Platter.[124] 1912 wurde dann von Rautmann [129] der Begriff "Erythroblastose" geprägt und 1925 wurde von Hirszfeld und Zborowski [66] als Ursache dieser Erkrankung eine Blutgruppendifferenz vermutet; von Baty, Blackfan sowie Diamond [70] wurden unter der Bezeichnung "Erythroblastosis fetalis" die verschiedenen Symptome wie Hydrops fetus universalis, Icterus gravis und Anämia neonatorum als zu einem Krankheitsbild gehörig zusammengefaßt. Alle Verfasser wußten allerdings noch nichts genaueres über die Pathogenese dieser Krankheit.

Erst die Entdeckung des Rh-Faktors 1940 durch Landsteiner und Wiener [89] sowie die von Levine et al.[93] 1939 und 1941 aufgestellte Theorie, daß die Rh-negative Mutter während einer heterospezifischen Schwangerschaft durch die Rh-positiven Erythrozyten des Kindes sensibilisiert werde, brachte genauere Aufschlüsse über die Pathogenese des Mhn.

Die Austauschtransfusion (AT) über den Nabelvenenkatheter, die von Wallerstein [160] Wiener und Wexler [167] sowie Diamond [34] 1946 bzw. 1948 eingeführt wurde, sowie die von Mollison und Cutbush [107] Hsia et al.[69] gewonnene Erkenntnis, daß zwischen der Serum-Bilirubin-Konzentration und dem Auftreten eines Kernikterus ein Zusammenhang besteht, setzte einen deutlichen weiteren Markstein in der Beherrschung dieser Krankheit.

1954 und 1957 wurden von Chown [25] sowie Kleihauer, Braun und Betke[80] fetale Erythrozyten (Hb-F-Zellen) im mütterlichen Blut als auch im retroplacentären Haematom nachgewiesen. 1961 zeigten Finn et al.[49] sowie Freda et al.[53] zum ersten Mal, daß markierte Rh-positive Erythrozyten im Kreislauf Rh-negativer, nicht sensibilisierter Versuchspersonen nach wenigen Tagen nicht mehr aufgefunden werden konnten, wenn Anti-Rh-Serum (Anti-D Gammaglobulin oder Anti-D Serum) innerhalb von 72 Stunden nach der Injektion der Erythrozyten gespritzt wurde. Diese passive Immunisierung kann somit wirksam eine Sensibilisierung der Mutter verhindern. Die Behandlung aller Rh-negativer, nicht sensibilisierter Mütter mit Anti-D Gammaglobulin ist heute das Mittel der Wahl zur Verhinderung eines Mhn. Die AK-Titerbestimmung der Mutter und die durch transabdominale Amniozentese gewonnenen Bbr-Werte (Bbr = Bilirubin) des Fruchtwassers geben dem Geburtshelfer eine gute Möglichkeit, den Schweregrad einer eventuellen Gefährdung bzw. Schädigung des Feten festzustellen.

B) H A U P T T E I L

1. Epikritische Betrachtung des Mhn

1.1. Die Pathogenese des Mhn

1.1.1. bei Rh-Inkompatibilität:

Wie schon erwähnt,stellte Levine [93] als erster die Theorie auf, daß die Rh-negative Mutter durch Rh-positive Erythrozyten des Kindes sensibilisiert wird und daß die darauf von der Mutter gebildeten Antikörper (AK) dann diaplacentar in den fetalen Organismus gelangen. Die dort stattfindende Antigen-Antikörper-Reaktion (AG-Ak-Reaktion) an der Oberfläche der Erythrozyten führt zu deren Schädigung und zum Abbau im RES. Damit es zu einer Sensibilisierung der Mutter kommen kann, müssen die kindlichen Erythrozyten zuerst die Placenta der Mutter passieren, wie es von Naeslund et al.[112] Mittelstrass et al. [106] sowie von Mengert et al. [105] mit Hilfe von P^{32} und Fe^{59} markierten Erythrozyten bewiesen wurde. Diese sogenannte feto-maternale Transfusion geschieht hauptsächlich unter der Geburt. Die Größenordnung der fetalen Bluteinschwemmung in den mütterlichen Kreislauf ist meist gering. Nur etwa bei 10 % aller Geburten betragen die Volumina mehr als 0,5 ml. Bei ca. 25-30 % sind post partum (p. p.) keine fetalen Erythrozyten mehr nachweisbar. Bei insgesamt 73,5 % ihrer Patienten stellten Schneider [145], Weiland[162], Krieg [85], Haering [60], sowie Kleihauer [84] fest, daß keine Hb-F Zellen oder nur Spurenbefunde nachgewiesen werden konnten. Bei 24,6 % fanden sie bis etwa 5 ml, bei 0,9 % zwischen 5-10 ml und nur in 1 % mehr als 10 ml eingeschwemmte kindliche Erythrozyten. Dagegen fand Wimhöfer et al. [168] vereinzelte Erythrozyten bei 75,9 % und 40 ml und mehr bei 15,5 % aller untersuchten

Schwangeren. Betke [15], Bartsch [9] sowie Nierhaus [115] fanden auch schon während der Schwangerschaft fetale Erythrozyten im mütterlichen Kreislauf. Nach Welsch[163] ist die Zahl der hierdurch sensibilisierten Frauen sehr gering; es finden sich jedoch Anhaltspunkte, daß ein Teil der Frauen nur ansensibilisiert (primed) werden, ohne nachweislich Antikörper zu bilden. Treten allerdings bei bereits sensibilisierten Frauen Rh-positive kindliche Erythrozyten während der Schwangerschaft über, so kommt es zu einer Verstärkung der AK-Bildung (Boosterung). Das Risiko der Sensibilisierung hängt sehr stark von der Menge der übergetretenen kindlichen Erythrozyten ab. Die Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung ist durch eine komplizierte Geburt größer als durch eine Spontangeburt, insbesondere dann, wenn die Placenta manuell gelöst wird. (Finn et al.[50])

Die durch die Sensibilisierung entstehenden AK, die durch die Placenta in den kindlichen Organismus übertreten, sind wie Wiener [168] beobachtete, inkomplett. Speiser [149] sowie Freda [54] konnten in ihren Untersuchungen nachweisen, daß die Placenta funktionell nicht als Schranke betrachtet werden kann und daß die Permeabilität der Gefäßwand nicht nur von der Molekülgröße der Teilchen abhängt, sondern daß die Placenta vielmehr die Fähigkeit besitzt, Moleküle selektiv passieren zu lassen. Somit durchwandern nach Untersuchungen von v.Muralt et al. [111] die Gamma - Globuline als Träger der meisten Immun-AK mit einem Molekulargewicht von etwa 160 000 und einer Sedimentationskonstanten 7 S die Placenta ungehindert, während andere Eiweißsubstanzen mit gleich großem oder gar niedrigerem Molekulargewicht die Placenta nicht passieren können.

1.1.2. bei AB- Inkompatibilität

Eine Schwangerschaft ist dann ABO heterospezifisch, wenn das Mütterliche Serum reguläre Isoimmunantikörper gegen die kindliche Glutgruppeneigenschaft enthält. Folgende Konstellationen können zu einem Mhn führen: Mutter Blutgruppe O - Kind Blutgruppe A bzw. Blutgruppe B bzw. Blutgruppe AB" Mutter Blutgruppe B- Kind Blutgruppe A bzw. AB. Durch parenterale Impfungen oder intramusculäre Seruminjektionen kann es häufig schon zu einer Sensibilisierung der Mutter im ABO-System vor der ersten Schwangerschaft kommen. (Pschyrembel [128]).

1967 berichtete F. Kubli [86], daß nach seinen Beobachtungen eine AB-Inkompatibilität praktisch nie zu einem intrauterinen Fruchttod führt und daß somit diese Krankheit vorwiegend ein Problem der Neonatalperiode ist.

Eine Sensibilisierung der Mutter kann weiterhin durch eine inkompatible Bluttransfusion, und Bildung der Antigene Anti-Kell, Anti-MNSs, Anti-Duffy, Anti-Kidd. Anti-Lewis sowie Anti-Lay hervorgerufen werden.

1.1.3. Ursachen einer postpartalen, nichtserologisch bedingten Hyperbilirubnämie:

eine Thalassamie; ein Glucuronyl-Transferase Mangel bei sehr unreifer Leber; durch Infektionen wie Lues, Toxoplasmose, sowie Listeriose; bei Sepsis; beim Syndrom der eingedickten Galle; bei Gallengangsstenosen; bei geburtstraumatisch bedingten großen Hämatomen; bei Überdosierung von Vitamin-K, besonders bei Frühgeborenen.

Die durch die Placenta hindurchtretenden mütterlichen Anti-D bzw. Anti-A bzw. Anti-B AK reagieren mit den kindlichen Erythrozyten und führen schließlich zu deren Hämolyse. Dies kann schon in utero geschehen, wobei hier die Hyperbilirubinämie sicher noch keine Rolle spielt, da das Bilirubin (Bbr) durch die Placenta an die Mutter abgegeben wird. (Betke [16] und Vest [156]). Für die Schwere des intrauterinen Krankheitsgeschehens ist hauptsächlich das Ausmaß der Hämolyse und somit das Ausmaß der fetalen Anämie entscheidend. Bis heute ist jedoch noch nicht bekannt, warum in einem Teil der Fälle ein fetaler Hydrops und in einem anderen Fall - bei ebenso ausgeprägter Anämie - dieses Erscheinungsbild fehlt. Ist p . p. die Abgabe des Bbr über die Placenta nicht mehr möglich, steigt es bei 8o - 85 % aller Neugeborenen mit Rh- Inkompatibilität bis zu einem mehr oder weniger starken pathologischen Wert an. Aufgrund des Überangebots an reinem indirekten Bbr kann dieses nicht mehr in genügender Menge ausgeschieden werden bzw. kann bei einer unreifen Leber nicht genügend Glukuronyl-Transferase bereitgestellt werden, um das indirekt Bbr an Glucuronsäure zu koppeln und somit ausscheidungsfähig zu machen. Das indirekte Bbr wirkt ungekoppelt als Zellgift, das mit seiner fettlöslichen Eigenschaft bevorzugt in lipoidhaltige Zellen, speziell in Ganglienzellen,eindringen kann. Dort hemmt es die O_2 Aufnahme und es kommt zur Hyperbilirubinbedingten Anoxie der Zelle mit nachfolgender Zellschädigung bzw. - Nekrose. Weiter wirkt das Bbr oxydationshemmend und fermentinaktivierend. Gymrek et al.[56] fanden, daß der Leberzellikterus Beziehungen zur Schwere des klinischen Ikterus aufweist.

Zusammenfassung der Umstände, welche die Entstehung des Kernikterus begünstigen bzw. hemmen. (nach Dost u. König)[42)]

I. Einwirkung auf die Konjugation des Bbr: (Entgiftung)

A. Fördernd:
Glukose, natürliches Vitamin K, (Konakion)

B. Hemmend: - Kompetetiv -
Adrenalin, Aztanilid, Aminophenol, Barbiturate, Bilirubin, Borneol, Chloramphenicol, Corticosteroide, Östrogene, Madribon, Menthol, Morphin, Salicylsäure, Serotonin, Thyroxin, Umbelliferon

C. Hemmend: - nicht kompetetiv -
wasserlösliches Vitamin K, (Synkavit), Phenothiazine

II. Einwirkung auf den Transport des nichtkonjugierten Bbr:

II_1 Bindung an das Trägerprotein:

A. Fördernd:
Albumin

B. Mindernd:
1. Albuminmangel (Hypoproteinämie)
2. Kompetition am Trägerprotein:
Salycylsäure, Coffein, Sulfisoxazol (Gantrisin), Sulfamethosypyrimidin, Sulfathiazol, Novobiocin

II_2 Eintritt in das zentrale Grau

Fördernd:
- verminderte Dichte der Blut-Hirn-Schranke-
Unreife (Frühgeborensein), Entzündung (Meningitis, Encephalitis), Trauma (intrakranielle Blutung,) Anoxie unter der Geburt, Traumatisierung (Lumbalpunktion, Pneumencephalographie)

B. Hemmend:
- Abdichtung der Blut-Hirnschranke-
Periston(?), Prednisolon

III. Entkopplung der Atemkette durch unkonjugiertes Bbr
(Giftwirkung des Bbr an den Mitochondrien)

A. Fördernd:

Andere Entkopplungsgifte wie: wasserlösliches Vitamin K
(Synkavit), Thyroxin, Trijodthyronin

B. Hemmend: O_2

1.2. Das klinische Erscheinungsbild des Mhn

Das bei dem Erythrozytenzerfall stark erhöht anfallende indirekte Bbr führt je nach Menge zu einem mehr oder weniger starken und langen Ikterus neonatorum (= ikterus praecox et prolongatus). Steigt die Bbr-Konzentration bei reifen Neugeborenen auf 19 - 20 mg%, bei Frühgeborenen auf 17-18 mg%, so beginnt der gefährliche Bereich für eine Gehirnschädigung. (Schellong)[140]. Bevorzugt befallen sind Areale des Stammhirns, wie Globus pallidum und corpus striatum. Es entsteht das bekannte Krankheitsbild des Kernikterus, dessen unmittelbare Ursache somit die Hyperbilirubinämie ist. Chorea-Athetose, Schwachsinn und doppelseitige Innenohrschwerhörigkeit sind die gefürchteten Folgen des Kernikterus. Die schwerste Form des Mhn stellt der Hydrops fetus universalis dar, dessen Pathogenese bis heute noch nicht ganz zufriedenstellend geklärt werden konnte. Dieses Krankheitsbild setzt sich aus verschiedenen Symptomen zusammen. Beim Kind ist immer eine starke Anämie vorhanden mit Reduzierung des Hb-Gehaltes der verbleibenden Erythrozyten. Eine generalisierte Ödembildung

mit Ergüssen der serösen Höhlen herrscht vor. Charakteristisch ist eine Hypervolämie mit erhöhtem venösem Druck. Die Hepatosplenomegalie erreicht häufig extreme Ausmaße. In der Leber kann man extramedulläre Blutbildungsherde, einen vermehrten Fe-Gehalt, Bilirubinthromben sowie eine generalisierte Fibrose finden. (Mast) [102]
Auch die Placenta ist ödematös aufgetrieben. Histologisch zeigt sich eine eingeengte intervillöse Strohmbahn durch ödematöse Zottenquellung verursacht. Das Zottenepithel ist in Form von Kernverklumpungen degenerativ verändert, die Wände der Zottengefäße sind hyalinisiert, teils sogar nekrotisch und das Lumen kann verschlossen sein. (Kline[82], Bickenbach et al.[17], Beckmann et al.[12], Martius[100] sowie Thomsen und Berle [153].

Symptome des Kernikterus

beginnende Symptome:
- Trinkunlust
- unregelmäßige Atmung
- Muskelhypotonie
- Gähnen, Schmatzen, Blickstarre
- Unruhe
- vermehrtes Schreien
- Temperaturschwankungen

ausgeprägte Symptome:
- Nahrungsverweigerung, Gewichtsabnahme
- periodische Atmung, apnoische Anfälle
- Muskelhypertonie, Opisthotonus, Krampf
- Grimmassieren, Phänomen der untergehenden Sonne
- Apathie
- schrilles Aufschreien, oft im Wechsel mit Apathie
- Fieberzacken

1.3. Laborbefunde

Das Blutbild zeigt eine erhebliche Vermehrung kernhaltiger Vorstufen, daher der Name " E r y t h r o b l a s t o s e ". Sie können bis 10 000 - 100 000/mm^3 betragen. Das Hb kann extrem stark vermindert sein. Retikulozytenwerte bis über 500 % kommen vor. Sphärozyten, Retikulozyten und Anämie gehören zum typischen Bild der ABO-Erythroblastose. Die Werte des indirekten Bbr können Konzentration von über 30 mg% erreichen. Nach Schellong [143)] ist bei einer AB-Inkompatibilität ein anfänglich schneller Anstieg des Bbr auf Werte zwischen 12 und 16 mg% nach 24 Stunden mit nachfolgender Abflachung der Kurve geläufig.
Serologisch lassen sich bei Rh-Inkompatibilität die mütterlichen AK mit dem indirekten Coombstest, die mit AK beladenen kindlichen Erythrozyten mit dem direkten Coombstest nachweisen, der mit den Erythrozyten des Nabelschnurblutes bei einer Rh-Inkompatibilität immer positiv ausfällt.

1.4. Häufigkeit des Mhn

1.4.1. Häufigkeit des durch Rh-Inkompatibilität bedingten Mhn

Nach einem Bericht der WHO [165] betrug 1971 bei etwa 1 Milliarde der Weltbevölkerung der Anteil der Rh-negativen Personen ungefähr 15 %. Nach Hummel[70] liegt der Anteil in der BRD bei ca. 18 %. Fischer[51] errechnete, daß bei 10 % aller Schwangerschaften in der BRD eine Rh-Konstellation zwischen Mutter und Kind vorkommt. Von diesen 10 % erkran-

ken 5 % der Kinder an einem Mhn. Das sind bei ca. 700 000 Geburten pro Jahr, wovon 70 000 eine Rh-Konstellation aufweisen, in der BRD rund 3 500 (= 5 %) Neugeborene.

Nach Spielmann und Doller[150], Walker und Murray[159] sowie Speiser [149] bestehen bei 11 - 13 % eine Rh-differente Ehe, wobei es nur bei etwa 2 - 6 % aller Neugeborenen zu einem Mhn kommt.
Die Erklärung dafür, daß nicht mehr Kinder einen Mhn bekommen, hat folgende Ursachen. Nach Wiener[166] besitzen die Frauen eine unterschiedliche Immunisierungsbereitschaft. Nach Herlyn [64] kann eine während der Fetalzeit erworbene Immuntoleranz Rh-negativer Frauen gegenüber dem Rh-Antigen vor einer Sensibilisierung schützen. Natürlich spielt auch der Geburtsmodus eine Rolle, wobei je nach Art der Entbindung mehr oder weniger kindliche Erythrozyten eine Sensibilisierung leichter bzw. stärker hervorrufen können.

Nach Begemann[13] wird der Mhn bei Negern nur selten beobachtet, da die Rh-Negativität nur 5 % beträgt. Interessanterweise verläuft der Mhn bei dieser Rasse wesentlich milder. Noch weniger wird dieses Krankheitsbild bei Chinesen, Japanern und amerikanischen Indianern angetroffen, unter denen sich sogar weniger als 1 % Rh-negative befinden. Bei diesen Rassen ist der Mhn häufiger auf eine AB - Inkompatibilität zurückzuführen.

1.4.2. Häufigkeit des durch AB-Inkompatibilität bedingten Mhn

L. Holländer [68] gab 1958 die Häufigkeit des durch AB-Inkompatibilität bedingten Mhn als um 1/5 geringer

gegenüber der Zahl des durch Rh- Inkompatibilität bedingten Mhn an. In einer von Schellong [141] zusammengestellten Tabelle geben 10 Autoren eine Häufigkeit zwischen 0,24 % und 1,4 % an, bezogen auf alle Neugeborenen. Die starken Unterschiede gehen auf die nicht ganz klare Definition der Erkrankung und die Schwierigkeit der eindeutigen Diagnosestellung zurück. Die Grenze zwischen einem ausgeprägten physiologischen Ikterus und einer schwachen ABO-Erythroblastose ist sehr schwer zu ziehen, da eindeutige serologische Kriterien zur Diagnosestellung fehlen.

1.5. Faktoren, die unmittelbar die Schwere des Mhn beeinflussen

1.5.1. Die Reife des kindlichen Organismus´

Bei Frühgeburten sind die Membransysteme noch nicht voll ausgereift, das bedeutet, daß das Bbr leichter und schneller durch die Gefäße permeieren kann. Eine unreife Leber kann nicht genügend Glucuronyl-Transferase bereitstellen, um das Bbr ausscheidungsfähig zu machen. Weiter kann die Bildung der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes eingeschränkt sein, und so über eine stärkere Blutungsbereitschaft zu einer zusätzlichen Bbr-Erhöhung beitragen. Die Eiweißproduktion ist ebenfalls eingeschränkt. Der hieraus resultierende Albuminmangel wirkt sich ebenfalls negativ aus, wenn die Albuminbindungsfähigkeit für Bbr erschöpft ist. Ein Molekül-Albumin bindet zwei Moleküle indirektes Bbr, wobei eines stärker als das andere gebunden ist.

Eine schon vorhandene Hyperbilirubinämie schädigt nach Essicke[46], Ewerbeck [47], Loeschke[98], Patzer[121], Zeitlhofer [169], sowie Zollinger [171] die Leber in Form einer Sinusoidschädigung mit nachfolgendem Zelltod der Leberepithelien. Bei anhaltender Schädigung kann es zu einer charakteristischen intralobulären Zirrhose kommen.
Wird dieser circulus vitiosus therapeutisch nicht unterbrochen, tritt das Krankheitsbild verstärkt in Erscheinung.

1.5.2. Der Einfluß des ABO-Systems bei Rh-Inkompatibilität

Allgemein bekannt ist, daß bei inkompatiblen Obergruppen ein Schutz vor der Rh-Sensibilisierung besteht, da die Isoagglutinine Anti-A bzw. Anti-B die fetalen Erythrozyten abfangen, bevor diese als Antigene wirksam werden können. Nach Schellong [142] sowie Herlyn et al.[64] ist nur dann eine gleichzeitige Erkrankung im ABO-System und im Rh-System zu erwarten, wenn dem erkrankten Kind eine ABO-unverträgliche Schwangerschaft vorausgegangen ist. 1964 wurde durch Bossi [22] bekannt, daß wenn einmal durch eine große fetomaternale Transfusion die Sensibilisierung ausgelöscht wurde, die Schutzfunktion des ABO-Systems erlischt. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft beschreibt in ihrem Buch "Rh-negativ" [32], daßmit einem Schutzeffekt durch eine AB-Inkompatibilität hinsichtlich der Rh-Sensibilisierung von 72 % zu rechnen sei.

1.5.3. Zeitpunkt und Art der Entbindung

Mit einer vorzeitigen Geburtseinleitung kann zu einem Zeitpunkt, an dem die Hämolyse infolge der Antigen-Antikörper-Reaktion im Organismus noch keine das Leben des Feten bedrohende Ausmaße erreicht hat, die Schwere

des Mhn stark abgeschwächt werden. Gleichzeitig muß der Zeitpunkt der vorgezogenen Geburtseinleitung so gewählt werden, daß durch die daraus resultierende Unreife das Leben des Kindes nicht gefährdet und die Schwere des Mhn dadurch nicht verstärkt wird. In der Literatur wird je nach der Geburtenanamnese ein Zeitraum zwischen der 36. und 38. Woche angegeben.
Bei einer Geburt auf vaginalem Wege kann sich eine membranschädigende Hypoxie als auch eine Acidose äußerst negativ auf die Schwere des Mhn auswirken.

1.6. Diagnose des Mhn

Die Diagnose wird mit Hilfe der oben genannten Laborwerte und aufgrund des klinischen Bildes gestellt. Schwierigkeiten gibt es jedoch noch in der Einstufung der verschiedenen Schweregrade dieses Krankheitsbildes. Pschyrembel unterteilt den Mhn in 3 Schweregrade: [128)]

1. Schweregrad ist die Anämia neonatorum, die bei Geburt schon bestehen kann, oder in den ersten Lebenstagen und sogar erst 2 - 6 Wochen nach der Geburt auftritt.

2. Schweregrad ist der Ikterus gravis neonatorum. Der physiologische Grenzwert der Bbr-Konzentration p. p. im Nabelvenenblut wird von vielen Autoren mit 4 mg % angegeben. Ab 15 mg % spricht man dann von einer Hyperbilirubinämie, ab 20 mg % beginnt der Bereich, in dem man mit einem Kernikerus rechnen muß.

3.
3. Schweregrad ist der Hydrops universalis fetus, mit den schon erwähnten klinischen Zeichen.

Mast [102] unterscheidet folgende 4 Schweregrade des Mhn, wobei er dem Hb-Wert des Kindes bei der Geburt die wichtigste Bedeutung zumißt.

1. Gesund: das Kind ist Rh-negativ
2. Leicht erkrankt: das Kind ist Rh-positiv; der direkte Coombstest ist positiv; das Hb beträgt über 15 mg %
3. Mittelschwer erkrankt: bei positivem direktem Coombstest liegt der Hb-Wert zwischen 9 und 15 mg %
4. Schwer erkrankt: bei positivem direktem Coombstest liegt der Hb-Wert unter 9 g %

In Grenzfällen und bei Kindern, bei denen der Hb-Wert nicht dem Gesamtzustand entspricht, weicht Mast von der genannten Einstufung ab und berücksichtigt das klinische Erscheinungsbild wie Ödeme und Hepatosplenomegalie, sowie die Laborwerte, speziell die Bbr-Konzentration, die Retikulozyten- und Leukozyten-Werte.

Pfleiderer[112] unterscheidet- hauptsächlich hinsichtlich der Indikationsstellung für eine AT - 2 Gruppen.

1. Leicht geschädigt: Hb unter 16 g %, Erythrozyten unter 4,5 Mio., sicherer Ikterus, jedoch kein klinischer Hinweis uaf einen Kernikterus, Geburtsgewicht unter 2 500 g.
2. Schwer geschädigt: HB-Wert unter 12 g % Erythrozyten unter 3,5 Mio., indirektes Serum-Bbr über 20 mg % innerhalb 2 Tagen p. p. Geburtsgewicht unter 2 000 g, sicherer Hydrops.

Die Konzentration des indirekten Serumbilirubins und der Hb-Wert sind also die besten Parameter, um den Grad der Gefährdung des Kindes durch den Mhn festzustellen. Bei einem Mhn-geschädigten Kind findet man oft schon p.p. oder innerhalb der ersten 24 Stunden einen Ikterus mit Werten über der physiologischen Grenze, der als Ikterus praecox definiert wird.

In der Diagnose der Schwere des durch Rh-Inkompatibilität bedingten Mhn spielte bis ca. 1960 die Bestimmung des mütterlichen AK-Titer-Verlaufes und der AK-Titer-Höhe eine große Rolle. Deutliche Abstriche davon mußten jedoch im Laufe der vergangenen Jahre gemacht werden. Pfleiderer [122], Hoffbauer[67], sowie Mast[102], zeigten 1963 bzw. 1969, wie irreführend die Aussagen der AK-Titer-Werte sein können. Alle 3 Autoren fanden wohl eine große Beziehung zwischen der Höhe des AK-Titers und der zu erwartenden Schädigung des Kindes, wobei Pfleiderer berichtet, daß die absolute Höhe des AK-Titers im allgemeinen nur von untergeordneter Bedeutung sei, da je nach Wahl der Testergebnisse und der Bestimmungsmethoden sowie der Technik der MTA die AK-Titer-Werte in weiten Grenzen schwanken. Fallende Titer-Werte scheinen jedoch prognostisch günstiger zu sein als steigende. Hoffbauer hebt hervor, daß auch niedrige AK-Titer eine schwere Erkrankung des Kindes nicht ausschließen. Titerschwankungen im letzten Schwangerschaftsdrittel, sei es in Form eines plötzlichen Anstiegs, Abfalls oder eines zackigen Anstiegs mit anschließendem Abfall, müßten jedoch bevorzugt beachtet werden.

Mast warnt vor der Fehlinterpretation eines niedrigen Titers, besonders wenn ein Kind wegen einem Mhn tot geboren worden war, oder ein an Mhn erkranktes Kind vorausging. Ursache der unsicheren Aussage des AK-Titers ist nach Dahr und Kindler die verschiedene Möglichkeit der Placentapassage der AK, ihre unterschiedliche Avidität, sowie die verschiedene Reaktionsweise des Kindes. Ergänzend sei noch erwähnt, daß nach Ruckstuhl der AK-Titer der Neugeborenen durchschnittlich 3 Titerstufen unter denjenigen der Mutter liegt, da ein Großteil der mütterlichen AK durch die Rh-positiven Erythrozyten gebunden wird.

1.7. Therapie des Mhn

1.7.1. Vorzeitige Geburtseinleitung

Die vorzeitige Geburtseinleitung ist wohl eine der wirksamsten therapeutischen Möglichkeiten, den Mhn, besonders den durch Rh-Inkompatibilität hervorgerufenen Mhn, zu bekämpfen. Da bei einer erzwungenen Frühgeburt jedoch eine erhöhte Gefahr für das Kind besteht, muß bei der Festlegung des vorgezogenen Geburtstermins das Risiko der Erkrankung gegen das der Unreife sorgfältig abgewogen werden. Die möglichst genauen Kenntnisse des Zustandes des Kindes in uteri und die geburtshilfliche Anamnese erweisen sich bei der Festlegung des Einleitungstermins als eine große Hilfe. In der antenatalen Diagnostik stehen heute dem Kliniker eine große Anzahl von Hilfsmitteln zur Verfügung, sich ein Bild über den Zustand des Kindes zu machen: die Bestimmung der Rh-AK im mütterlichen Blut; die Röntgenaufnahme: die Ultraschalldiagnostik der Placenta und des Feten; die Amnioskopie; die transabdominale Amniocentese mit der Bestimmung der Bbr-Konzentration desFruchtwassers, die Kontrolle der kindlichen Herztöne und schließlich der allgemeine klinische Befund.

Nach Mollison [108] Davies et al.[31], Walker und Murray[159] sowie Walker et al.[158], sterben etwa 15 % an einem Rh-bedingten Mhn erkrankten Kinder intrauterin ab. Berücksichtigt man nicht die ersterkrankten Kinder, so beträgt nach Mollison diese Zahl sogar 25 %.. Walker et al. fanden nach mehrfachen vorhergehenden Totgeburten einen neuerlichen Fruchttod in 80 %.

Nach Allen[2]: 40 % intrauteriner Fruchttod vor Beendigung d. 33. SSW
15 % intrauteriner Fruchttod zw. 33. u. 35 SSW
45 % intraueriner Fruchttod nach der 35 SSW

Nach Walker[157]: 50 % intraueriner Fruchttod nach der 35 SSW

Nach Sundal[152]: 70 % intraueriner Fruchttod nach der 35 SSW

Nach Haering[59]: 69 % intraueriner Fruchttod nach der 35 SSW

Die Aufzählung dieser Daten zeigt, wie notwendig und wichtig eine vorzeitige Einleitung ist. In Untersuchungsreihen von Robertson [130] sowie Boggs[19] wird deutlich, wie wirksam die vorzeitige Einleitung ist.
Robertson leitete alternativ die Geburt vorzeitig ein bzw. wartete eine Spontangeburt bei insgesamt 532 Rh-sensibilisierten Pat. ab. Hierdurch konnte die Letalität der Kinder bei vorzeitig eingeleiteter Geburt auf weniger als die Hälfte gesenkt werden.
Boggs leitete einmal bei 140 Rh-sensibilisierten Patientinnen die Geburt frühzeitig ein, während er bei 141 Patientinnen die Spontangeburt abwartete. Waren bereits erkrankte, jedoch nicht an Mhn verstorbene Kinder vorhanden, so überlebten 98 % der Kinder bei der ersten Gruppe, während nur 53 % der Kinder bei der 2. Gruppe überlebten. Auf das Gesamtkollektiv bezogen betrug somit die Letalität im ersten Fall 6 %, im zweiten Fall 31 %. Bowmann und Pollack[21] nannten ähnliche Zahlen. Die Autoren folgerten, daß ca. 20 % aller Rh-sensibilisierten Mütter tote Kinder geboren hätten, wenn in

keinem Fall die Schwangerschaft vorzeitig beendet worden wäre. Freda[55], Liley[95], Walker et al.[158] sowie Robertson[131] erhärteten durch zusätzliche weitere Untersuchungsreihen diese Ergebnisse. Walker empfiehlt eine vorzeitige Geburtseinleitung in der 35. SSW, wenn bereits ein totes oder schwergeschädigtes Kind geboren worden war, in der 32. SSW, wenn mehrere Totgeburten vorausgegangen sind. Robertson stellte weiter fest,daß selbst nach vorausgegangener Totgeburt oder unmittelbar nach der Geburt an Mhn verstorbene Kinder, ein nachfolgendes Rh-positives Kind in 8 von 52 Fällen nur mittelschwer erkrankte. Freda beschreibt jedoch 2 verschiedene Tendenzen mit gleicher Häufigkeit. Einerseits ist mit steigender Geburtenzahl eine kontinuierliche Progredienz des Schweregrades der kindlichen Erkrankung zu erwarten, andererseits tritt in anderen Familien das Krankheitsbild in gleichbleibender Form auf.

An der Universitätsfrauenklinik Tübingen wurde in den meisten Fällen die Geburt in der 37. bzw. 38. SSW mit Wehenmitteltropf und Blasensprengung eingeleitet, da zu diesem Zeitpunkt das Kind schon 3 000 g schwer sein dürfte und die Gefahr einer weiteren Schädigung somit genügend herabgesetzt ist. Wie auch bei Mast wird die Indikation zur Sectio caesarea relativ großzügig gestellt, wenn die Geburt nach 2-maligem Einleitungsversuch nur langsam oder gar erheblich verzögert fortschreitet oder aber eine Verschlechterung der Situation des Kindes eine solche erforderlich macht.

1.7.2. Blutaustauschtransfusion (AT)

1.7.2.1. Indikation:

Die Schwierigkeiten, bei der Indikationsstellung zur AT auf einen einheitlichen Nenner zu kommen, zeigt die Komplexität dieses Gebietes, und spiegelt sich in der Literatur deutlich wieder.
1946 vertrat Wallerstein [160], der ja als Erster Blutaustauschtransfusionen (AT) über einen Nabelvenenkatheter durchführte, die Ansicht, daß eine AT nur in den allerersten Lebensstunden eine Aussicht auf einen Therapieerfolg bieten würde.
1958 postulierte Thomas [154], daß für eine Indikation zur AT ein positiver Coombstest allein genüge, da einem an Rh- Inkompatibilität erkrankten Neugeborenen die Schwere seiner Erkrankung oft nicht anzusehen sei und auch die Ergebnisse der Laboruntersuchungen während dieser durchaus trügerischen "praeikterischen Phase" eine AT nicht dringlich erscheinen lassen, obwohl sich dann 15-30 Stunden p.p. ein ausgeprägter Ikterus gravis einstellen kann.
Im selben Jahr liegt von Hempel und Breidenbach[63] eine Untersuchung vor, die die Erfahrungen von 10 Jahren AT bei Mhn wiedergibt. Die Verfasser heben besonders hervor, daß speziell Frühgeborene durch einen Mhn stark gefährdet sind, da bei etwa 50 % der zwischen dem 4. und 9. Lebenstag verstorbenen Frühgeborenen pathologisch-anatomisch ein Kernikterus gefunden wurde. Ein erniedrigter Hb-Wert, verbunden mit einer Anämie mit weniger als 4,5 Mio. Erythrozyten und einem positiven Coombstest, sind die weiteren Kriterien für eine AT, wobei in Zweifelsfällen ein

rasch ansteigender Bbr-Wert für eine zwingende Indikationsstellung spricht. Weiter betonen die Autoren, daß sich das Schicksal des Neugeborenen innerhalb der ersten 24 Lebensstunden entscheidet.
1963 brachte die von Polacek[125)] angegebene Methode einen deutlichen Fortschritt. Zu dieser Zeit galt in 2/3 der von Stur[151)] befragten deutschen Kliniken allein der positive Coombstest als eine Indikation für die AT, während im restlichen Drittel die Serum-Bbr-Konzentration in erster Linie den Ausschlag für eine AT gab.

1.7.2.2. Kritischer Bilirubinwert in Bezug auf das Kindesalter

Polacek erstellte ein Diagramm, das aufgrund des kurz nach der Geburt und in den folgenden Lebensstunden gemessenen Serum-Bbr-Wertes eine gewisse Vorausschau auf einen weiteren Bbr-Anstieg während der Neugeborenen-Periode zuläßt. In einem Koordinatensystem, in dem die Bbr-Konzentration gegen das Alter des Kindes aufgetragen ist, werden durch 2 Kurven 3 Indikationsbereiche voneinander abgetrennt. Liegt der gemessene Bbr-Wert eines Kindes mit Mhn im obersten Bereich des Diagramms, so ist die Indikation zur sofortigen AT gegeben, da mit fast völliger Sicherheit zu erwarten ist, daß das Serum-Bbr innerhalb der nächsten 1 - 2 Tage in den Bereich über 20 mg% ansteigen wird. Bei Kindern, deren Bbr-Wert im mittleren Bereich des Diagramms liegt, wird unter täglichen 1-2 mal durchgeführten Kontrollen abgewartet. Steigt die Bbr-Verlaufskurve in den oberen Bereich an, wird die AT erforderlich, taucht sie in den unteren Bereich ein, unterbleibt die Behandlung endgültig. Entspricht der Bbr-Wert in den ersten Tagen p. p. dem untersten Bereich des Diagramms, so ist eine AT fast immer unnötig. Selbst-

verständlich soll auch in solchen Fällen die Bbr-Konzentration einmal täglich kontrolliert werden.
1967 überprüfte Schellong [143] die Brauchbarkeit des Polacek-Diagramms, wobei er zu dem Ergebnis kam,daß mit dessen Hilfe wirksam ein Kernikterus vermieden werden konnte. Der Autor änderte jedoch das Original-Diagramm insoweit ab, daß die oberste Kurve 20 mg % nicht überschreiten darf.
Polacek schloß sich 1965 der Abänderung seines Original-Diagramms in gleicher Weise an. Bei Anwendung des Polacek-Diagramms mußten im Krankengut Schellongs 72,5 % der Kinder mit Rh-bedingtem Mhn sofort und 9,8 % nach anfänglichem Abwarten einer AT unterzogen werden, während 18 % völlig ohne Behandlung bleiben konnten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Mast [102], Dortmann et al. [41] sowie Dost [42]. Bei Kindern mit Hydrops und bedrohlich starker Anämie (Hb-Wert unter 9 %) wurde die Behandlung mit AT jedoch sofort ohne Berücksichtigung der Bbr-Konzentration eingeleitet. Als Ergebnis von entscheidender Bedeutung kam heraus, daß sowohl nach Untersuchungen von Schellong sowie von Dortmann et al. festgestellt wurde, daß die Kinder, bei denen aufgrund relativ niedriger Bbr-Werte zunächst abgewartet wurde, nicht durch einen unerwarteten plötzlichen Bbr-Anstieg gefährdet waren.
Bei AB-Inkompatibilität als auch bei Hyperbilirubinämie anderer Genese kann das Polacek-Diagramm nach Meinung des Autors sowie von Fischer [52], Hsia [69] und Stur [51] nicht sinnvoll als Hilfsmittel für die Indikationsstellung für die AT herangezogen werden.
Eine einmalige AT kann die Neugeborenen wohl vor dem Tode bewahren, führte jedoch bei vielen Patienten zu schwerwiegenden Spätschäden, als Folge eines Kernikterus.

Es wurde sehr bald erkannt, daß nur mehrere AT eine erfolgversprechende Therapie darstellten.
Dobler zeigt übersichtlich in einer Tabelle (s.S.23a) seine verschiedenen Indikationsbereiche für eine AT. (Auch Pschyrembel benutzt diese Tabelle). Er unterscheidet einen Früh- von einem Spätaustausch (s. Fortschritt Med. 87, Nr. 12 (1969) 528).

a) Frühaustausch:

innerhalb der ersten 12 Lebensstunden
Hyperbbrämie bei Mhn

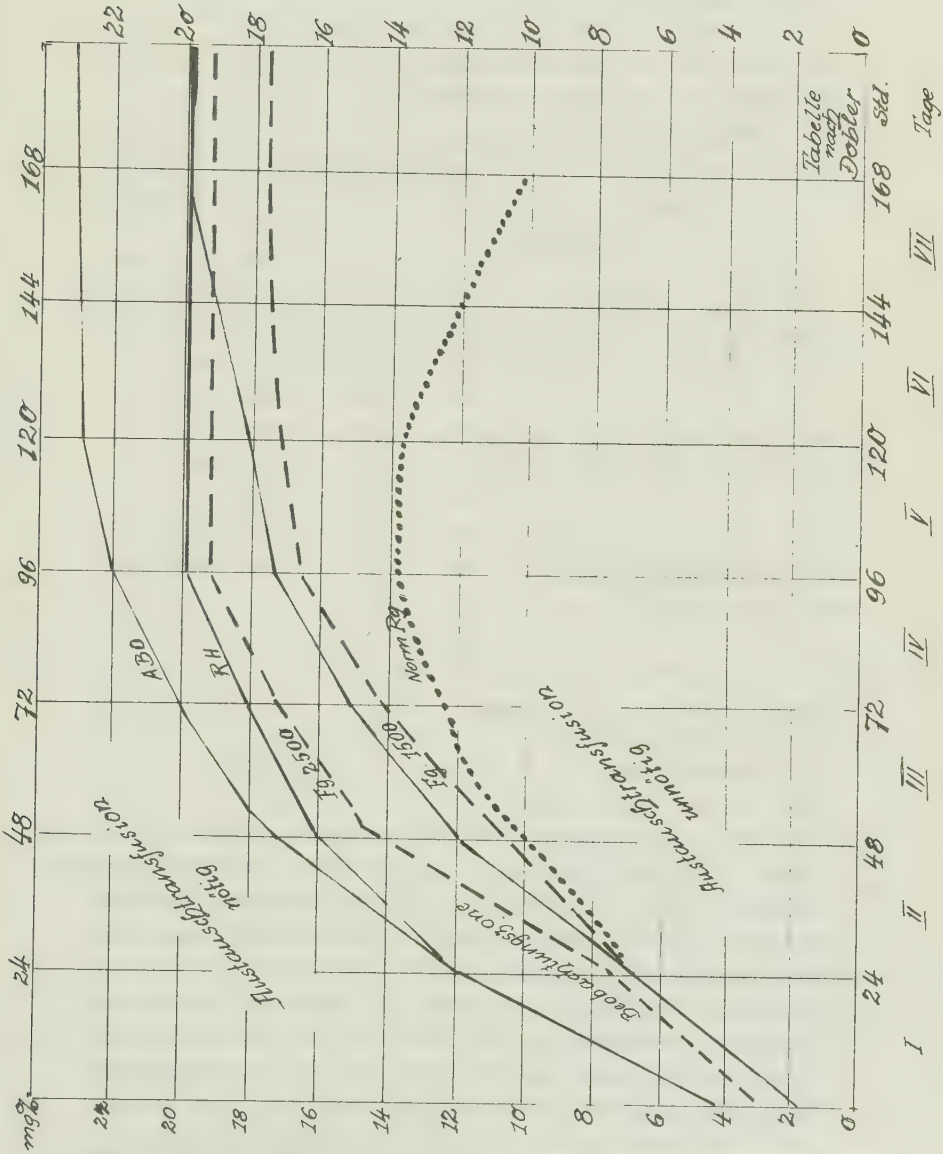
1. Bbr-Spiegel im Nabelschnurblut	=0,4mg% od. höher
oder Bbr-Anstieg nach der Geburt	=0,5mg% od. höher
2. Bbr-Spiegel im Nabelschnurblut	=unter 4,0mg%a
oder Bbr-Anstieg nach der Geburt	=zw.0,3-0,5mg%/Std.
wenn zugleich vorliegt:	Anämie:Ery unt.4,0Mio. Hb unt.14,5g%
oder	Retikulozytose über 120 %
oder	Erythroblastose über 30/100 Leuko
oder	Hydrops

Zweck des Frühaustausches

Reduktion des hämolytischen Systems (aus 1 g Hämoglobin entstehen 34 mg Bbr.) Entfernung des Bbr und der AK. Beseitigung der Anämie.

Kriterien für die Austauschtransfusion

(nach Dobler 38)



——— ABO: kritische Grenze bei ABO-Inkomp. oder Hyperbbrämie anderer Genese
——— Rh : Kritische Grenze bei Rh - Inkomp.
– – – Fg 2500: Kritische Grenze für Frühgeborene unter 2500 g
– – – Fg 1500: Kritische Grenze für Frühgeborene unter 1500 g
•••••Norm.Rg: Obere Normgrenze reifgeborener Kinder.

b) Spätaustausch

nach der 12. Lebensstunde
Hyperbilirubinämie gleich welcher Genesen

1. Bbr-Spiegel überschreitet die kritischen Grenzen
2. Bbr-Spiegel liegt innerhalb der Beobachtungszone, es treten jedoch erste Anzeichen eines beginnenden Kernikterus auf

oder zusätzliche Faktoren liegen vor, die die Entstehung eines Kernikterus begünstigen, wie

- Unreife
- Anoxie oder Hypoxie
- Geburtstraumen
- Azidose
- Hypalbuminämie
- Hypoglykämie
- Sepsis

Zweck des Spätaustausches

Entfernung des Bbr

Wie schon oben angeführt, bezweckt eine AT in erster Linie, einem durch hohe Bbr-Werte verursachten Kernikterus vorzubeugen, und bei schon einer stark vorhandenen Hyperbilirubinämie das indirekte Bbr und die mütterlichen AK soweit wie möglich zu entfernen.
Die durch die AT herabgesetzte Bbr-Konzentration steigt jedoch in der Regel erneut rasch an, wenn auch die ursprünglichen Werte nicht mehr erreicht werden (= sogenanntes Rebound-Phänomen nach Ruckstuhl). Die Erklärung dafür ist, daß sowohl das Bbr als auch die mütterlichen AK

aus dem extra- in den intravasalen Raum fließen. Ruckstuhl[137] wies nach, daß bei 75 % der ausgetauschten Neugeborenen der AK-Titer 1-5 Titerstufen niedriger ist als der der Mutter, 5 Tage nach der AT aber wieder nur um eine Stufe niedriger ist. Bei einer AT werden je nach ausgetauschter Blutmenge 50-80 % der intravasalen AK entfernt.

Der Autor fand heraus, daß die biologische Halbwertszeit der Gamma-Globuline normalerweise 22 - 26 Tage beträgt, wogegen die Halbwertszeit der Rh-AK nur ca. 13 Tage beträgt. Die Erklärung liegt darin, daß die AK in diesem Zeitraum durch die neugebildeten kindlichen Erythrozyten abgesättigt werden. Eine Gefährdung des Kindes durch die reichlich in der Muttermilch vorhandenen AK ist nicht vorhanden, da sie durch den Neugeborenen - Darm nicht resorbiert werden.

Nach Betke[15] zeigen Neugeborene mit Rh-bedingter hämolytischer Anämie 30-40 Tage nach der AT eine mäßige bis mittelschwere Spätanämie mit Hb-Werten von 9-10 %. Diese Spätanämie ist deutlich schwerer und entwickelt sich früher als die physiologische Trimenon-Anämie mit tiefsten Hb-Werten bis zu 11,5 g %.

Kölbl [84] sowie Ruckstuhl [137] berichten ebenfalls von einer Spätanämie nach der AT 30 - 40 Tage pl p.

Wiener [166] und andere Autoren führen das auf den vermehrten Abbau der körperfremden Erythrozyten zurück. Die zwei oben genannten Autoren widersprechen in Übereinstimmung mit Diamond [35], Mollison [109] sowie Seelemann[147] dieser Auffassung, daß sie in ihren Untersuchungen beweisen konnten, daß diese Anämie primär durch die schädigende Wirkung der noch im kindlichen Organismus verbleibenden AK auf die Erythropoese entsteht. Die Überlebensdauer der kindlichen Erythrozyten ist mit 14-17 Tagen stark

herabgesetzt. Außerdem zeigt sich, daß die Retikulozyten etwa von der 2. Woche an fast gänzlich verschwinden, wobei man eigentlich genau das Gegenteil erwarten müßte. Im Myelogramm findet man jedoch eine gewaltige Erythroblastose ohne Reifungshemmung mit Vermehrung der plasmazellulären Retikulumzellen und der Prolymphoblasten. Diese Knochenmarksbefunde und die auftretende Retikulozytopenie weisen darauf hin, daß das erythropoetische System bereits am Entstehungsort durch die mütterlichen AK geschädigt wird, so daß die Retikulozyten sowie die jugendlichen Erythrozyten und Erythroblasten des Kindes rasch der Hämolyse anheim fallen. Es handelt sich hier also um eine pseudoaplastische bzw. aplastische Anämie, je nachdem wie stark die Erythropoese betroffen ist.

Aufgrund dieser Beobachtungen ist es allgemein üblich, bei Kindern mit AT nach der Entlassung aus der Klinik, Hb-Kontrollen durchzuführen und sie mit Eisen und Folsäure-Präparaten zu behandeln.

1.7.2.3. Art und Menge des ausgetauschten Blutes

Es hat sich durchgesetzt, daß Frischblut mit Natriumzusatz bzw. höchstens 2 Tage alte Blutkonserven bevorzugt für die AT verwendet werden. Bei körperwarmem Frischblut wird auf jeden Fall ein Kälteschock vermieden, auch sind die Thrombozyten zum größten Teil noch erhalten. Eine mehr als 2 Tage alte Blutkonserve wird hauptsächlich deswegen abgelehnt, da in der Konserve der Kalium-Plasma-Spiegel stark ansteigt, und andere Elektrolytverschiebungen auftreten, die Krämpfe oder Zustände tetanischer Übererregbarkeit hervorrufen können.
Bei AB-Inkompatibilität wird Spenderblut der mütterlichen Blutgruppe verwandt, bei Rh-Inkompatibilität Rh-negatives Spenderblut.
Über die ausgetauschte Blutmenge liegen verschiedene Angaben vor. Das kindliche Blutvolumen entspricht ca. 10-13% des kindlichen Körpergewichtes. Hempel[63] tauscht ein Volumen aus, das etwa dem doppelten der kindlichen Blutmenge entspricht. Dortmann et al.[41] verwenden 250 ml/kg Körpergewicht und befürworten eine mehrmalige AT, da bei einer einmaligen AT mit einer großen Blutmenge der kindliche Kreislauf zu sehr belastet wird. Probst[127] dagegen befürwortet eine frühzeitige große erste AT mit einer Menge von 800 ml und mehr. Kölbl[83] tauscht ein Volumen aus, das der 3-4-fachen Blutmenge des Kindes entspricht, während Harnack[62] von einer 2-3-fachen Blutmenge spricht.

1.7.2.4. Technik und Zeitdauer der AT

Voraussetzung für die Durchführung einer AT ist der Zugang zum zentralen Kreislauf des Neugeborenen. Bevor-

zugt angewandt wird die AT über einen Nabelvenen-Katheter, der über den Ductus venosus Arantii in die untere Hohlvene geschoben wird, so daß der Katheter ca. 7 höchstens 10 cm tief liegt. Die AT wird entweder im sog."offenen bzw. geschlossenen System" durchgeführt.

Im offenen System werden mit Hilfe einer Rekordspritze je 10 ml aus- und dann 10 ml eingeführt.
Die AT im geschlossenen System (z.B. nach Diamond[34]) hat die AT im offenen System fast völlig verdrängt. Hierbei regelt man mit einem 3-Weg Hahn die Zu- bzw. Ausfuhr des Blutes. Wichtig ist, daß das Totraumvolumen möglichst gering gehalten wird. Saling[138] gibt eine 2-Wege-Methode an, wobei über einen Nabelvenenkatheter das Blut eingeführt und über einen Nabelarterien--Katheter, der bis in die Aorta vorgeschoben wird, das Blut gleichzeitig ausgeführt wird. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß gleichzeitig Blut zu- als auch ausgeführt wird, wodurch keine Volumenschwankungen den kindlichen Kreislauf belasten, weiterhin gibt es bei dieser Methode kein Totraumvolumen.
Vor dem Austausch wird immer zuerst eine Blutmenge von 20-30 ml entfernt.
Eine AT-Dauer von ca. 2 Std. ist am vorteilhaftesten, da dadurch Schäden vermieden werden, die durch eine Blutüberfüllung des re. Herzen, der intraabdominalen Gefäße, sowie der großen parenchymatösen Organe - vor allem der Leber - mit der Gefahr einer nachfolgenden Thrombose und Embolie entstehen. Bei langsamen Vorgehen können auch quantitativ mehr Bbr und mütterliche AK entfernt werden, die in diesem Zeitraum in größerer Menge aus dem extra- in den intravasalen Raum diffundieren können. Nach Gallasch et al.[52] stellt sich innerhalb von 3 Std. nach der AT ein neues Bbr-Gleichgewicht im extrazellulären Raum ein, nach 12 Stunden zwischen dem Extra- und dem Intrazellulärraum.

1.7.2.5. Zwischenfälle bei der AT

Pfleiderer [122] unterscheidet die folgenden Schweregrade der Zwischenfälle:

Leichte: Schreien oder Erbrechen oder unregelmäßige Atmung oder kurzdauernde Frequenzänderung des Herzschlags unter 100 bzw. über 160

Mittelschwere: Störung der Atmung, die eine aktive Therapie notwendig macht oder langanhaltende Tachy- bzw. Tradycardie

Schwere: Abbruch der AT wegen lebensbedrohlicher Störungen der Atmung oder des Kreislaufs

In den 6 Jahren in denen 110 AT durchgeführt wurden (von 1957 - 1962) gab es nach dieser Einteilung bei 41 keine, bei 32 leichte, bei 14 % mittelschwere, bei 6 % schwere Zwischenfälle.
Nach Kölbl [83] entstehen Komplikationen bei der AT meist als Folge der Anwendung von Blutkonserven oder von frisch abgenommenem Zitratblut. Bei der Zufuhr von Natriumcitrat in das Blut wird den Erythrozyten und dem Gewebe Calcium entzogen und somit der Calciumspiegel beträchtlich gesenkt. Besonders bei einer Leberschädigung wird Natriumcitrat mangelhaft abgebaut. Hierdurch besteht die erhöhte Gefahr einer akut auftretenden Tetanie. Das Natriumcitrat übt auch schon während der Blutkonservierung einen schädigenden Einfluß auf die Erythrozyten aus, so daß es schon bei längerer Aufbewahrung der Konserve (über 2 Tage) zur Hämolyse kommen kann, und somit der Kaliumspiegel in der Konserve auf ca. 100 - 150 mg% ansteigt. Daher kann es bei der AT zu einem raschen Absinken des Calciumspiegels, zu einem Anstieg des Kalium-Calcium-Quotienten, und zu einer

rapiden Zunahme des Kaliumspiegels kommen. Klinisch drückt sich dies in der gesteigerten Krampfbereitschaft und in einer oberflächlichen Atmung aus. Weitere Zwischenfälle können natürlich durch technische Fehler bei der AT entstehen: falsche Blutkonserven, Luftembolie, Infundierung von Blutgerinnseln. Die sog. Früh- und Spättransfusionsreaktionen sind durch pyrogene und toxische Substanzen im Spenderblut bedingt.

Die größte Gefahr der AT liegt jedoch in der Übertragung einer Lues oder einer Hepatitis durch das Spenderblut. Ein weiterer relativ häufiger Zwischenfall ist die Thrombosierung des Venenkatheters, der ein Auswechseln notwendig macht und der somit zu einem erhöhten Infektionsrisiko führt.

Medikamentöse Behandlung während und nach der AT

Antibiotisch: Die AT mit Zugang vom kindlichen Kreislauf über die Nabelvene bringt natürlich die Gefahr einer Infektion mit sich, da der Katheter durch den meist sehr stark bakteriell verunreinigten Nabelschnurstumpf hindurchgeschoben werden muß. Albers[1], Fairchild[48], Jablónski[72], Johnston[73] sowie Künzel untersuchten die Bakterienflora des Nabelschnurstumpfes. Die Ergebnisse aufgrund der dabei gefundenen path. Keime erscheinen so beunruhigend, daß man über die Eignung dieses Weges für die AT durchaus in Zweifel geraten könnte. Die geringe Zahl der tatsächlich erfolgenden Septikämien nach AT räumen jedoch diese Zweifel wieder aus. Dortmann[41], Keuth [80], Gluck[58] sowie Buetow [23] fanden heraus, daß die Infektionshäufigkeit der mit AT behandelten Neugeborenen nicht signifikant erhöht ist. Nach Angaben von Dortmann gibt es auch daher keinen Anlaß, die AT regelmäßig mit der Gabe von Antibiotika zu kombinieren. Zeigen sich jedoch erste

Anzeichen einer Infektion, so behandelt er lange und ausreichend hoch mit einer Kombination von Ampicillin/ Oxacillin, da sich die Kombination Penicillin/Streptomycin an seinem Krankengut nicht als wirksam erwies. Eine weitere Indikation für die antibiotische Behandlung sind eine mehrfache Wiederholung der AT oder eine ungewöhnliche Erschwernis der Kathetereinführung, wegen der unklaren Beziehung zwischen einer Thrombophlebitis im Pfortaderbereich und einer Septikämie.

Albumin: die i.v. Gabe von Albumin wird häufig bei starker und lange andauernder Hyperbilirubinämie angewandt, da an Albumin gebundenes, indirektes Bbr die Ganglienzellen nicht schädigen kann, und da es so sehr schwer die Membransysteme zwischen Blut und Ganglienzellen durchdringt. (Pschyrembel). Eine Azidose oder Medikamente wie Sulfonamide und Wehenmittel spaltet bzw. verdrängen jedoch sehr leicht eines der 2 Moleküle in direktes Bbr, die an Molekül Albumin gebunden sind.

Cortison:
Bei der Therapie des Mhn wirkt das Cortison in zweifacher Weise. Einerseits führt es zur vorübergehenden Änderung bestimmter Zellfunktionen, die unter anderem besonders durch die Unfähigkeit der Erythrozyten, Globulinkörper zu absorbieren, und durch den Verlust der Agglutinationsfähigkeit der Erythrozyten gekennzeichnet sind. Andererseits übt es eine fördernde Wirkung auf die blutbildenden Organe aus;(Kölbl[83]) regt die Funktion der Leber für die Bbr-Ausscheidung an, beschleunigt die Erythropoese und hilft die Markhemmung bzw. -Erschöpfung schnell zu überwinden (Hempel) [63].

2. Die Spätprognose des Mhn nach Austauschtransfusion

Die Spätprognose des Mhn muß im Rahmen einer Vielfalt von Faktoren gesehen werden, die mittelbar oder unmittelbar die weitere Entwicklung der behandelten Kinder beeinflussen können.
Neben den allgemeinen Risikofaktoren und Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt, sind die Neugeborenen, die an einem Mhn. erkrankt sind, zusätzlichen Belastungen durch Hämolyse, Anämie, Hypoxämie und Hyperbilirubinämie (Näheres siehe Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild des Mhn.) ausgesetzt.
Noch 1960 sah Neu [113] das entscheidende Kriterium für die Spätprognose des Mhn. in der Entstehung, bzw. der Vermeidung eines Kernikterus. In den aus einem KI resultierenden zerebralen Spätschäden sah auch Asperger die tragischste Problematik des Mhn.
Unter der modernen Therapie (AT; medikamentöse Zusatzbehandlung) ist es gelungen, die Spätprognose bezüglich zerebraler Manifestationen günstig zu beeinflussen.
In Übereinstimmung mit Preisler et al. [126] halten wir es für erforderlich, die Spätprognose des Mhn. nicht nur in Abhängigkeit von den schwersten Graden der Erkrankung (intrauteriner Fruchttod; hydrops fetus universalis; Entstehung eines Kernikterus) zu sehen, sondern daneben auch geringere Störungen der körperlichen und geistigen Entwicklung bei den möglichen Spätschäden zu berücksichtigen.

2.1 Die Spätschäden des Mhn

Vor Einführung der AT durch Wiener, Wallerstein sowie Diamond verstarben noch 80 % der an Mhn erkrankten Kinder. Der größte Teil der Überlebenden behielt schwerste Hirnschäden. Die Behandlung mit der AT erwies sich in der Folgezeit als optimale Therapie, mit deren Hilfe sowohldie Mortalitätsrate als auch der Anteil der irreversiblen schweren Spätschäden drastisch gesenkt werden konnte. Die Angaben über die Mortalität nach der Einführung der AT variieren in der Literatur je nach Autor,liegen aber einheitlich in einem Bereich unter 10 % :

- 7,1 % (H. Dost 1963)[42]
- 6,3 % (L. Ballowitz und G. Fleischhauer 1957)[6]
- 4,0 % (W. Neu 1959)[113]
- 1,9 % (Th. R. Boggs u. M. C. Westphal 1960)[20]

Nach neuesten Untersuchungen der Deutschen Forschungsgesellschaft [32] (1965 - 1970 wurden 6688 Kinder unter optimaler Therapie beobachtet) wird die Mortalität auf 10 - 15 % beziffert, wobei hier jedoch, im Gegensatz zu den oben aufgeführten Autoren, die intrauterin abgestorbenen Kinder mit berücksichtigt werden.

Bis zum heutigen Zeitpunkt liegen zahlreihe und umfangreiche Studien über Nachuntersuchungen von Kindern vor, die in der Neugeborenen - Periode einen Mhn durchgemacht haben. Nur einige der aktuellsten und aufwendigsten Studien sollen hier genannt werden:

1973 Weber und Ströder[161)]
1970 Matz et al.[103)]
1970 Solyga [148)]
1970 Müller [110)]
1970 Olbrich [117)]
1970 Schneeweis[144)]
1969 Masson[101)]
1969 Kessler[79)]
1967 Boeswillwald[18)]
1964 Ballowitz [8)]

1967 Johnston[74)]
1965 Kaloud[77)]
1965 Schurno[146)]
1965 Norska [116)]
1964 Beliznai[14)]
1964 Hinger[65)]
1963 Schärer[139)]
1963 Eggers[43)]
1963 Preisler[126)]
1962 Ohlenroth[118)]
1963 Carol et al.[26)]

Die Angaben über die Spätschäden gehen weit auseinander, da bei den Untersuchungen methodische Unterschiede gemacht wurden und da jedes Mal ein Krankengut untersucht wurde, das therapeutisch unterschiedlich mit AT (Blutmenge, Zahl der AT Zeitpunkt der AT) behandelt wurde. Allen Arbeiten ist jedoch gemeinsam, daß eine signifikante Anzahl von Spätschäden meist dann beobachtet wurde, wenn eine Therapie unter optimalen Bedingungen nicht möglich war, das heißtdie Vermeidung der gefährlichsten Komplikationen des Mhn - ein Kernikterus mit klinischer oder subklinischer Manifestation - nicht gewährleistet war.
Bei der Abhandlung des klinischen Erscheinungsbildes sprachen wir schon von den Frühsymptomen leichter bzw. schwerer Art des Kernikterus. Diese Symptome können sich teilweise verlieren. Die klinisch manifesten Dauerschäden (Spätschäden) treten im allgemeinen nach einer gewissen Latenzzeit im Laufe des ersten oder zweiten Lebensjahres auf. Die Symptomatik ist zahlreich und zeigt ein großes Spektrumvon leichten über mittelschwere bis zu schwersten Schäden. Die Schwere der

Schäden zeigt jedoch - wie häufig in der Literatur betont wird, keine strenge Parallele zwischen der Höhe der Serum-Bbr-Konzentration der Neugeborenen Periode, da die Toxität des indirekten Bbr von vielen in dieser Arbeit schon ausführlich geschilderten Faktoren abhängt.
Zu den allerschwersten Schäden, den klinisch manifesten Kernikterusschäden, gehören diejenigen, die auf eine starke Beeinflussung der Funktion der Basalganglien, der hypothalamischen Kerne sowie der Olive zurückgehen. Dies sind die Gebiete, in denen zur Zeit der Geburt eine besonders starke Reifungsdynamik vorherrscht, während die kortikalen Gebiete, die zu dieser Zeit noch "schlummern", weniger betroffen sind.
Die daraus resultierenden schwersten Spätschäden sind:

- spastische Cerebralparese
- als Zeichen der extrapyramidalen Bewegungsstörung die Dysinese der Athetose mit ihrem Überschuß von unkoordinierten Bewegungsabläufen, die zu grotesken Verzerrungen, besonders in der Mimik führt.
- Little Syndrom
- Athetose double
- Chorea-Athetose
- Demenz

Diese schwersten Zeichen des Kernikterus, die in unterschiedlicher Kombination vorliegen können, werden in der neuesten Literatur fast nicht mehr beschrieben, da die Therapie und Prophylaxe des Mhn beträchtliche Fortschritte machte; das bedeutet, daß die Gefahr ernsthafte Schäden als Folge eines Mhn zu bekommen, sehr stark verringert worden ist. Werden solche Fälle in der Literatur einmal erwähnt, so sind diese Patienten meist zu einem zu späten Zeitpunkt einer Therapie zugeführt worden. Viele Autoren weisen auf eine deutliche Abhängigkeit zwischen der Häufigkeit von schweren Schäden und dem Termin der Behandlung sowie

der Zahl der AT hin.
Zahlreiche Autoren waren in ihren prognostischen Überlegungen davon ausgegangen, mögliche Spätschäden des Mhn. im Zusammenhang mit serologischen Daten der Neugeborenenerkrankung zu sehen, und somit schon intrauterin (durch Bestimmung des mütterl. Antikörpertiters) oder unmittelbar post partum (Bestimmung des indirekten Serumbilirubin) Anhaltspunkte für die Schwere des Mhn. und seiner Spätprognose zu erhalten.

2.2. Mütterlicher Antikörpertiter und Spätprognose:

Roth[134], Daetwyler[29], Luboldt[99] sowie Wiener et al.[166] stellten in ihren Nachuntersuchungen fest, daß die Titerhöhe im mütterlichen Serum einen verläßlichen Hinweis auf die Prognose des Mhn., und somit auch seiner Spätfolgen, gibt.

Als nicht ausschlaggebend für einen Spätschaden des Kindes bezeichneten Dost[42], Lau und Pfau[90], Preisler Gronau und Horstmann[126] sowie Scheffler und Diamond[33] den Antikörpertiter der Mutter.

Haile[61] räumt ein, daß die mütterliche Titerhöhe nur mit Vorbehalten in Verbindung zur Spätprognose gesetzt werden kann, während Carol, Kunze und Daute[26] einen lockeren Zusammenhang zwischen der Titerhöhe und der prognostischen Aussicht erkannten.

2.3. Indirektes Bilirubin und Spätprognose:

Kellner et al.[78] und auch Ballowitz [8] messen der Bilirubinverlaufskurve keinen prognostischen Wert bei. Dieser Ansicht schließt sich auch Asperger[3] an, der keine strenge Parallele zwischen Höhe des Bilirubinspiegels - überhaupt der Schwere des Krankheitsbildes in der Neugeborenenperiode - und den späteren zerebralen Folgezuständen.
Neu[113] gibt 10 mg% indirektes Bilirubin als untere Grenze für einen Hirnschaden an.
Dieckhoff[36] nimmt an, daß es eine kritische Bilirubinschwelle nicht gibt, da er Kinder mit einer zentralnervösen Störung schon bei Serumbilirubinwerten von 15 mg% fand., während andere mit einem Serumbilirubinspiegel von über 30 mg % vollkommen gesund blieben.

Preisler, Gronau und Horstmann[126] halten den Grad der Hyperbilirubinämie von ausschlaggebender Bedeutung für die weitere Entwicklung der Mhn-geschädigten Kinder. Sie nennen keine allgemeingültige Schwelle, fanden jedoch die Mehrzahl ihrer Spätschäden bei einem maximalen Bilirubinspiegel über 20 mg%.
Für Schärer [139] ist nicht nur die absolute Höhe sondern vor allem die Einwirkdauer des indirekten Serumbilirubins für die Spätprognose entscheidend. Diese Ansicht vertreten auch Doose, Lassig, Sager[39], Eggers et al.[43] sowie Neu[113] und Daetwyler[29].
Darüber hinaus sehen Mayser[104]. Harnack und Fischer[51] im Bilirubinspiegel und seiner Einwirkdauer allein keinen sicheren Wert für die Beurteilung der Spätprognose, sondern messen ihm erst im Zusammenhang mit Unreife der Frucht, Azidose, Hypoxie und anderen, noch

nicht bekannten Faktoren, eine prognostische Aussagekraft bei.
In der jüngsten uns vorliegenden Nachuntersuchung von 1973 fanden Weber und Ströder[161] bei allen Kindern, deren Serumbilirubin nicht über 30 mg% anstieg, auch unabhängig von der Einwirkdauer keinen Zusammenhang zwischen Bilirubin und Spätschäden.

3. Eigene Untersuchungen und Ergebnisse

3.1. Die Situation an der Universitätsfrauenklinik Tübingen:

3.1.1. Nachuntersuchungen

An unserer Klinik wurde im Jahre 1950 von Haile die Austauschtransfusion als therapeutisch wichtigste Maßnahme beim Morbus hämolyticus eingeführt. Man war in den vergangenen 25 Jahren nicht nur bemüht, die Therapie dem jeweils neuesten Stand der Forschung anzugleichen (vgl. Pfleiderer jun.[123]), sondern befaßte sich in gleichem Maße mit Nachuntersuchungen der behandelten Kinder.
Probst [127] berichtete zum ersten Mal 1958 über Behandlungsergebnisse, Pfleiderer und Hinger [65] haben 1966 die weitere Entwicklung von 75 Kindern verfolgt, die an unserer Klinik zwischen 1950 und 1960 wegen eines Mhn eine Austauschtransfusion erhielten.

Von einer erfolgreichen AT-Behandlung kann erst gesprochen werden, wenn es gelingt:

a) das akute Stadium in der Perinatalperiode zu überwinden

b) bleibende Organschäden zu verhindern, deren klinische Manifestation u. U. erst nach Jahren auftreten kann.

Allein eine Nachuntersuchung ermöglicht eine verbindliche Aussage, ob diese beiden Bedingungen einer optimalen Therapie erfüllt sind. Wir haben unsere Aufgabe darin gesehen, die Reihe der Nachuntersuchungen an unserer Klinik fortzusetzen, jedoch nicht um einer Tradition zu folgen, sondern um der Frage nachzugehen, inwieweit sich eine, im Laufe der Jahre verbesserte Therapie der Grundkrankheit, auf die Langzeitergebnisse auswirkt.

3.2. Methodik

Die Grundlage dieser Arbeit bildet die Auswertung der Krankenblätter und Austauschtransfusionsprotokolle von Kindern, die in den Jahren 1967 - 1970 an der Universitätsfrauenklinik wegen eines Mhn eine oder mehrere Austauschtransfusionen erhalten hatten.

Die Analyse und die Diskussion der von uns gefundenen Ergebnisse wird am Schluß dieser Untersuchung z u s a m m e n mit den von cand.med.B. Sadler in seiner gleichlautenden Dissertationsarbeit über den Zeitraum von 1962 - 1967 ermittelten Resultate vorgenommen. Die Angaben, die die Methodik betreffen, beziehen sich somit auf das von beiden Autoren gemeinschaftlich erfaßte Kollektiv.

Aufgrund einer lückenhaft geführten Kartei, standen uns nur 400 Austauschprotokolle, mit den für unsere Untersuchungen benötigten Angaben zur Verfügung. Diese Anzahl läßt keinerlei Rückschlüsse auf die Gesamtzahl der im bezeichneten Zeitraum ausgetauschten Kinder zu, kann jedoch als nicht selektiver Querschnitt betrachtet werden.

Sämtliche Eltern der betreffenden Kinder wurden angeschrieben. 118 Briefe kamen als unzustellbar zurück. (Dieser hohe Anteil muß wohl darauf zurückzuführen sein, daß es sich bei einer nicht unerheblichen Anzahl unserer Patienten um Kinder von Angehörigen der in Tübingen stationierten französichen Streitkräfte handelte). 93 Eltern konnten auch nach wiederholtem Anschreiben nicht zur Mitarbeit gewonnen werden. 11 der eingegangenen Fragebogen enthielten keine verwertbaren Angaben.
Zur Auswertung standen uns somit 178 Fälle zur Verfügung. Um über die weitere Entwicklung der Kinder, die größtenteils gesund aus unserer Klinik entlassen wurden (9 wurden in den ersten Lebenstagen in die hiesige Kinderklinik verlegt), einen genauen Überblick zu verschaffen, wäre die klinische Untersuchung eines jeden einzelnen Kindes erforderlich gewesen. Wir waren jedoch bestrebt, über eine möglichst große Anzahl von Fällen zu berichten. Wegen der Vielzahl der Fälle einerseits, dem breiten Einzugsgebiet unserer Klinik andererseits, mußte auf eine direkte Untersuchung verzichtet werden.
Aus diesem Grund konzipierten wir einen Elternfragebogen, der aus ersichtlichen Gründen so allgemeinverständlich wie möglich gehalten wurde. Durch die

Mitarbeit der Eltern wollten wir uns einen zumindest annähernd objektiven Überblick verschaffen über augenfällige Entwicklungsstörungen, eventuelle Spätschäden des Mhn, sowie über sämtliche Auffälligkeiten, die die Kinder bis zum Datum der Umfrage geboten hatten. War in Einzelfällen ambulante oder stationäre ärztliche Behandlung im Rahmen von Erkrankungen erforderlich, die in einem möglichen Zusammenhang mit der Grundkrankheit standen, nahmen wir Kontakt mit den betreffenden Ärzten auf, um Einsicht in die erhobenen Befunde zu bekommen.
Um Ergebnisse von möglichst hohem numerischen Aussagewert zu erhalten, wurden sämtliche Informationen, der von beiden Autoren getrennt erfaßten Kollektive g e m e i n s a m unter Zuhilfenahme eines Computers gespeichert und ausgewertet. Somit können zum ersten Mal Ergebnisse eines zahlenmäßig so großen Patientengutes (178) vorgelegt werden, wie wir sie in der uns zugänglichen Literatur vermißten.

3.3. Zielsetzung

Wie schon mehrfach erwähnt, kann die Spätprognose des Mhn nur aufgrund gezielt ermittelter Nachuntersuchungsergebnissen beurteilt werden. Aus diesem Grund forderte Mayser [104] schon 1961 regelmäßig Nachuntersuchungen, die die weitere Entwicklung auch der zunächst als gesund entlassenen Kinder verfolgt.
Von den 178 Kindern, die von uns nachuntersucht wurden, ließ sich anamnestisch nur in 2 Fällen ein möglicher Kernikterus feststellen. In beiden Fällen, die noch kasuistisch aufgeführt werden, kam es nicht zum klinischen Vollbild eines KI; jedesmal standen lediglich Krampfanfälle (einmal unter der AT in der Frauenklinik, beim zweiten Fall nach Überweisung in die Kinderklinik) im Vordergrund des Krankheitsgeschehens.

Davon ausgehend, daß, bis auf diese beiden Ausnahmen, in unserem Kollektiv durch rechtzeitige AT die Entstehung eines klinisch manifesten Kernikterus vermieden werden konnte, sahen wir unsere Aufgabe in erster Linie darin, auch "abgeschwächte Spätfolgen" der perinatalen Hyperbilirubinämie zu erfassen und sie dem klinischen Verlauf in der Neonatalperiode gegenüberzustellen, um eventuelle ursächliche Zusammenhänge herauszuarbeiten. Im folgenden Teil der Arbeit bezeichnen wir diese "abgeschwächten Spätfolgen" als A u f f ä l l i g k e i t e n . Als solche fanden sich:

- Übererregbarkeit
- Sprach- und Hörstörungen
- Wachstums- und Gewichtszunahmestörungen
- Zahnbefunde
- Abweichung von der "Norm" in den schul. Leistungen
- Infektanfälligkeit
- Furunkulose und andere Dermatosen
- Leberbefunde
- Persistierende Anämie

Neben den Parametern aus der Neonatalperiode (s.S. 39 Tabelle I), die in direktem Zusammenhang mit dem Morbus hämolyticus neonatorum stehen, haben wir uns auch bemüht, sämtliche allgemeinen Faktoren zu berücksichtigen, die für die spätere Entwicklung der Kinder von Bedeutung sein können. Die Erfassung all dieser Daten und ihre Auswertung wird uns eine Aussage über ihre prognostische Bedeutung ermöglichen.

Im Wesentlichen soll eine Aussage über die Spätprognose des Mhn mit folgender Fragestellung angegangen werden:

- Welchen klinischen und serologischen Daten kann eine prognostische Aussagekraft über die zu erwartende Entwicklung beigemessen werden?

- Bei wievielen der von uns nachuntersuchten Kindern treten Auffälligkeiten im Sinne von möglichen Spätschäden des Mhn. auf?

- Traten Auffälligkeiten gehäuft auf?

- Besteht zwischen dem Auftreten von Auffälligkeiten während der späteren Entwicklung und der Schwere der Erkrankung in der Perinatalzeit ein direkter Zusammenhang?

- Konnten die nachuntersuchten Kinder unter optimalen oder unter ungünstigen Umständen therapiert werden?

- Wie verhalten sich die nach einer erfolgreich durchgeführten AT gesund erscheinenden Kinder in ihrer weiteren körperlichen und geistigen Entwicklung?

- Zeigten sich besondere Anfälligkeiten gegen bestimmte Krankheiten?

- Gibt es Krankheiten oder organische Störungen, die im Gefolge der therapeutisch angewandten AT auftreten?

Tabelle I

(gibt einen Überblick über die für das Kind wichtigen Parameter aus der Neonatalperiode, wie wir sie aus den Krankenjournalen und Austauschprotokollen ermitteln konnten)

- Alter der Mutter
- Parität
- Belastende Geburtenanamnese

  speziell: vorausgegangene Aborte oder Totgeburten mit oder ohne bekannten Mhn.; lebende Kinder mit Austauschtransfusion wegen Mhn.
- Antikörpertiter
- Komplikationen während der Schwangerschaft
  Blutungen, Diabetes, EPH-Gestose, Präeklampsie, Eklampsie, Plazentarinsuffizienz, Infektionen (unspezifisch) der Mutter oder in ihrer Umgebung, pathologischer Fruchtwasserbefund;
- Risikofaktoren für die Gravidität:

  cardio-vasculäre Erkrankungen, renale Erkrankungen, Lebererkrankungen, venerische Erkrankungen, Röteln-infektion der Mutter oder in ihrer Umgebung, inkompatible Transfusion
- Geburtswoche
- Geburtsmodus

  spontan, Wehentropf (mit Indikationsstellung), Blasensprengung, Vakuum, Forzeps, Sectio (mit Indikationsstellung)
- Komplikationen unter der Geburt:

  sept. Geburt, Nabelschnurvorfall, Nabelschnur um Hals, pathologische Alteration der kindl. Herztöne, Geburtsstillstand, Querlage, vergebliche Einleitung durch Wehentropf und/oder Blasensprengung.

- Gewicht des Kindes
- Geschlecht des Kindes
- Länge des Kindes
- Biparietaler Kopfumfang
- Hb - Wert post partum
- Höhe des Serumbilirubinspiegels post partum
- Maximaler Anstieg des Serumbilirubins
- Ursache des Mhn:
  Rh-Inkompatibilität, ABO-Inkompatibilität,
  Mhn. ohne serologischen Nachweis
- Blutgruppenkonstellation
- Direkter Coombs-Test
- Ikterus:
  Eintritt post partum, Dauer
- Apgar
- Austauschtransfusion:
  Tag der 1./2./3./4.AT
  Zustand des Kindes vor 1./2./3./4.AT
  Zwischenfälle bei 1./2./3./4.AT
  Dauer der 1./2./3./4.AT
  Serumbilirubinspiegel vor bzw. nach 1./2./3./4. AT
  Besonderheiten
  Medikamentöse Therapie
  Gesamtliegedauer des Katheters
- Zustand des Kindes bei der Entlassung aus Frauenklinik
- Bei Überweisung in Kinderklinik:
  Ursache für Überweisung
  Aufenthaltsdauer in der Kinderklinik
  Zustand bei Entlassung aus der Kinderklinik

Tabelle II Elternfragebogen

Kind: geb.: Jr.Nr.:

Name Vorname

1. Mit wieviel Monaten konnte das Kind selbständig
   sitzen?
   stehen?
   gehen?

2. Zeigte es Trinkschwäche?
3. Zeigte es Wachstums- oder Gewichtszunahmestörungen?
4. Zeigte sich im Säuglingsalter eine deutliche Entwicklungsverzögerung gegenüber den Geschwistern?
5. Wann erschien der erste Milchzahn?
   Jetziger Zustand des Milchgebisses (spez. gelbgrünl. Verfärbung)?
6. Eingeschult in Grundschule im Jahr_____
   in Sonderschule im Jahr_____
   weiterf. Schule im Jahr_____

7. Vom Schulsport befreit?
8. Gehörstörungen? wenn ja, welche?
9. Sehstörungen? wenn ja, welche?
10. Sprechstörungen wenn ja, welche?
11. Gleichgewichtsstörungen

leicht _____ mittel ------- schwer_____

Ursache: _____

12. Übererregbarkeit?
13. Schlafstörungen?
14 Krampfanfälle wann erstmals? _____
wieviel mal bis heute?_____
in ärztlicher Behandlung bei Dr. _____
in: _____

15. Appetit und Durst normal?
16. Jetzige Größe? _____cm Gewicht? _____kg
17. War das Kind im Vergleich mit seinen Geschwistern

a) öfters krank
b) schwächer in den schulischen Leistungen?
c) weniger lebhaft und aufgeschlossen?

18. Durchgemachte Krankheiten:

Infektionskrankheiten, Hautausschlag, Furunkulose, Gelbsucht, Nierenerkrankungen, Tuberkulose, Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen, Lebervergrößerung bzw. Lebererkrankungen

19. Ist das Kind besonders anfällig gegen:
a) Grippe
b) Lungenentzündung
c) Mandelentzündung
d) Husten/Schnupfen
e) Mittelohrentzündung

20. Waren wegen ernsthafter Erkrankungen oder Operationen fachärztliche Behandlungen oder Krankenhausaufenthalte erforderlich, teilen Sie uns bitte die Anschrift des Arztes bzw. des Krankenhauses mit.

21) Zeigt das Kind Überempfindlichkeiten (allergische Reaktionen)?

22) Wie sind die schulischen Leistungen des Kindes?

gut _____
mittel_____
schlecht_____

Hat es bisher das Klassenziel immer erreicht?

23) Welche vererbbaren Krankheiten sind in Ihrer Familie bekannt?

3.4. Methodik von Nachuntersuchungen in der Literatur:

Im Nachfolgenden soll ein kurzer Überblick über die Untersuchungsmethoden der aufwendigsten Studien in der Literatur vermittelt werden.

3.4.1. EEG-Untersuchungen wurden angewandt von:

- Preisler et al.[126)]
- Carol et al.[26)]
- Eggers et al.[43)]
- Gallasch et al.[57)]
- Doose et al.[39)]
- Weber und Ströder[161)]

3.4.2. Intelligenzprüfungen anhand unterschiedlicher Testverfahren finden sich bei:

- Preisler et al.[126)]
- Carol et al.[26)]
- Eggers et al.[43)]
- Gallasch et al.[57)]
- Ohlenroth[118)]
- Doose et al.[39)]
- Lau und Pfau[90)]
- Daetwyler[29)]
- Weber und Ströder[161)]

3.4.3. Differenzierte Blutbilduntersuchungen gelangten zur Anwendung bei:

- Preisler et al.[126)]
- Daetwyler[29)]
- Doose et al.[39)]

3.4.4. Neurologische Untersuchungen (teilweise mit HNO- und Augenärztlicher Überprüfung) wurden durchgeführt von:

- Preisler et al.[126)]
- Daetwyler [29)]
- Eggers et al.[43)]
- Carol et al. [26)]
- Lau und Pfau [90)]
- Gallasch [57)]
- Schärer [139)]
- Ballowitz[6)]
- Weber und Ströder[161)]

3.4.5. Fragebogenuntersuchungen fanden wir bei:

- Schärer[139)] (in Kombination mit ambulanten Nachuntersuchungen an 47 Kindern)
- L. Ballowitz[6)] (die bei ihren Nachuntersuchungen teilweise Fragebogen verwendete)
- Carol et al. [26)] (" ")

3.4.6. Röntgenuntersuchungen zur Orientierung über den Skelettbefund führten durch:

- Preisler et al. [126)]
- Eggers et al [146)]
- Lau und Pfau [90)]
- Daetwyler[29)] (in besonderen Fällen)
- Weber und Ströder [161)]

3.5. Vorstellung unseres Krankengutes:

89 Kinder der Jahrgänge 1962-67 (100 %)

77 (86,5 %) Rh-Inkompatibilität	8 (8,9 %) ABO-Inkompatibilität	4 (4,5 %) ohne serologisch faßbare Immunisierung = o.S.

Verteilung auf die einzelnen Jahrgänge:

1962	8	8,9 %
1963	14	15,7 %
1964	12	13,5 %
1965	16	17,9 %
1966	15	16,8 &
1967	24	26,9 %

Aufteilung nach Geschlechtern:

männlich	weiblich
42 (47,2 %)	47 (52,8 %)

Alter der Mutter:

bis 20 J.	1	1,1 %
20 - 25 J.	16	17,9 %
25 - 30 J.	26	29,2 %
30 - 35 J.	27	30,3 %
35 - 40 J.	16	17,9 %
40 - 45 J.	3	3,4 %

Fälle mit erhöhtem Risiko hinsichtlich des Alters der Mutter (alte Pluripara: über 40 Jahre) fanden wir bei 3 Frauen (3,4 %).

Multipara als Risikofaktor nach Dittmer u. Hickl [37]
(mehr als vier Kinder)

5 Kinder:	10	11,2 %
6 Kinder:	4	4,5 %
7 Kinder:	2	2,2 %
Risikofaktor Multipara:	16	18,0 %

Gehäufte Besonderheiten in der Geburtenanamnese:

Jr.-Nr. 200/65	1. Kind nach 10 tagen verstorben (Ursache unbekannt) 2. Kind gesund 3. Kind nach 3 Tagen verstorben (verspätete AT bei Rh-Inkompatibilität)
Jr.-Nr. 1213/65	1. Kind gesund 2. Kind nach 3 Tagen verstorben (Ursache unbekannt) Spontanfrühgeburt 34. Woche (abgestorbene Frucht)
Jr.-Nr. 1031/67	3 Kinder verstorben (Ursache unbekannt) 4. Kind lebt nach AT

Komplikationen in der Schwangerschaft:

Blutungen	2	2,2 %
monosymptomatische E-P-H-Gestose	26	29,2 %
polysymptomatische E-P-H-Gestose	2	2,2 %
Plazentarinsuffizienz	-	-
Infektionen in der Umgebung	2	2,2 %
Fruchtwasser verfärbt	2	2,2 %
Komplikationen insgesamt	34	38,2 %

Risikofaktoren für die Schwangerschaft:

Diabetes	-	-
Kardio-vaskuläre Erkr.	1	1,1 %
Renale Erkrankungen	5	5,6 %
Lebererkrankungen	-	-
Röteln in d. Umgebung	2	2,2 %
Transfusion	4	4,5 %
Präexistente Risiko-faktoren insgesamt	12	13,5 %

Belastende Geburtenanamnese

1 Abort	4	4,5 %
2 und mehr Aborte	6	6,7 %
1 Totgeburt ohne bekannten Mhn.	2	2,2 %
1 Totgeburt mit bekanntem Mhn.	6	6,7 %
2 Totgeburten ohne bekannten Mhn.	1	1,1 %
2 Totgeburten mit bekanntem Mhn.	6	6,7 %
1 lebendes Kind mit AT wegen Mhn.	10	11,2 %
2 lebende Kinder mit AT wegen Mhn	3	3,3 %
Insgesamt	38	42,7 %

Geburtsmodus:

Spontan: 73 (82,0%)	Operativ: 16 (17,9 %)
Spontanpartus ohne medikamentöse Einleitung: 29 (32,6 %)	Vakuumextraktionen: 1 (1,1 %) vor der Extraktion medikamentöser Einleitungsversuch
Spontanpartus mit medikamentöser Einleitung: 44 (49,5 %)	Sectiones: 15 (16,85 %)

Eine Wehenmitteltropfinfusion in Kombination mit einer Blasensprengung erfolgte in 36 Fällen (40,5 %)

Indikation zur Sectio:

Journal-Nr.	Indikation
412/62	Nach vergeblichen Einleitungsversuchen (2 X Wehentr. 39. Woche) u. drohender Erythroblastose/Rh-Inkomp.
117/63 pp	vergebl. Einleitungsversuch (1 x Wehentr. 38.W.) wegen steigendem AK-Titer bei Rh-Inkompatibilität
272/63	36.W.wegen steigendem AK-Titer/ Rh-Inkompatibilität
812/63	39.W. Resectio bei Rh-Inkompat.
925/63	vergebl. Einleitungsversuche (37.W. 3 x Wehentr.) bei Rh-Inkomp. und röntgenologisch nachgewiesener Beckenendlage
773/64	37.W. Querlage und mißlungener Versuch einer äußeren Wendung/ Rh-Inkomp.
1228/64	vergebl. Einleitung (36.W. 1 x Wehentr.) bei Zustand nach Totgeburt/Rh-Inkomp.
164/65 pp	vergebl. Einleitungsversuch (36.W. 1 x Wehentr.) bei steigendem AK-Titer Rh-Inkompatibilität

Journal-Nr.	Indikation
380/65 pp	vergeblicher Einleitungsversuch (37.W. 1 x Wehentr.) Rh-Inkomp. bei steigendem AK-Titer
1213/65	vergebl. Einleitungsversuche (35.W. 2 x Wehentr.) Rh-Inkomp. bei Zustand nach 2 Totgeburten
656/66	wegen Geburtsstillstand bei prim. Wehenschwäche und 2 vergeblichen Einleitungsversuchen (Wehentr. 37.W.) Rh-Inkomp.
967/66	vergebl. Einleitungsversuche (37.W. 2 x Wehentr.) bei Rh-Inkomp. u. hohem AK-Titer
1621/66	vergeblicher Einleitungsversuch in der 37. Woche bei Rh-Inkomp. u. Alteration der kindlichen Herztöne
1671/66	37. Woche, Schräglage und Alteration d. kindlichen Herztöne; vorliegen einer Plazenta praevia marginalis
26/67	36. Woche, erfolgloser medikamentöser Einleitungsversuch; Querlage/Rh-Inkomp.

Komplikationen unter der Geburt:

Keine	72	80,9 %
Nabelschnur um den Hals	5	5,6 %
Alteration der kindlichen Herztöne	3	3,4 %
Querlage	1	1,1 %
Vergebl. Einleitung d. Wehentropf	6	6,7 %
Vergebliche Einleitung d. Blasensprengung und Wehentropf	2	2,2 %
Fälle mit Kompl. unter der Geburt insgesamt	17	19,1 %

Postpartaler Zustand der Kinder: (Apgar-Score)

Apgar: 1	1	1,1 %
Apgar: 2	3	3,3 %
Apgar: 3	1	1,1 %
Apgar: 4	1	1,1 %
Apgar: 5	2	2,2 %
Apgar: 6	-	-
Apgar: 7	3	3,3 %
Apgar: 8	3	3,3 %
Apgar: 9	6	6,7 %
Apgar: 10	69	72,2 %
Apgar: 7 - 10	81	91,0 %

Anämie pp bei den von uns nachuntersuchten Kindern

Definition der Anämie bei Neugeborenen:

(aus E. K l e i h a u e r "Angewandte Perinatologie" Urban und Schwarzenberg (1974) 377)

- Hb-Konzentration im Kapillarblut unter 15,0g% oder im Venenblut unter 13 g%;

Bei den mit Austauschtransfusion therapierten Kindern wurde das Blut zur Hb-Bestimmung aus der Nabelschnur entnommen, so daß wir bei allen Hb-Werten unter 13,0 g% von einer Anämie sprechen.

Kinder mit Anämie (unterteilt nach g% Hb)

Hb	8,0 - 10,4	12	13,5 %
Hb	10,5 - 11,4	2	2,2 %
Hb	11,5 - 12,4	8	8,9 %
Hb	12,5 - 12,9	12	13,5 %
Insgesamt		34	38,2 %

Kinder ohne Anämie:

Insgesamt	50	56,2 %

Von 5 Kindern (5,6 %) liegen keine Angaben über den Hb-Wert post partum vor.

Schweregrad der Erkrankung post partum:

Anhand der von Mast[102)] aufgestellten Richtlinien lassen sich die 76 Kinder unserer Nachuntersuchungsreihe, die an einem Mhn infolge Rh-Inkompatibilität erkrankt sind, wie folgt aufteilen:

- leicht erkrankt: 28 (36,3 %)
  Kriterien: Kind Rh-positiv
  direkter Coombstest pos.
  Hb über 15 g %

- mittelschwer erkrankt: 39 (50,6 %)
  Kriterien: Kind Rh-positiv
  direkter Coombstest pos.
  Hb zw. 9 g % und 15 g %

- schwer erkrankt: 9 (10,1 %)
  Kriterien: Kind Rh-positiv
  direkter Coombstest pos.
  Hb unter 9 g %

Serumbilirubin und Sensibilisierungsart:

Art der Sensibilisierung	maximaler Bilirubinanstieg über 18 mg %
Rh: n = 77	25 (32,5 %)
ABO: n = 8	4 (50 %)
o.S. N = 4	4 (100 %)

Tag der 1. AT (aufgeschlüsselt n. Sensibilisierungsart)

1.Tag	73	2	-
2.Tag	4	2	-
3.Tag	-	1	1
4.Tag	-	2	-
5.Tag	-	1	-
6.Tag	-	-	2
7.Tag	-	-	1
Art der Sensibilisierung	Rh	ABO	o.S.

Klinischer Zustand vor 1./2./3./4.AT:

	1.AT	2.AT	3.AT	4.AT
lebensfrisch gesund	29 (32,6 %(	1 (2,9 %)	-	-
lebensfrisch leicht ikt.	1 (1,1 %)	-	-	-
mit Anämie	22 (24,7 %)	3 (8,8 %)	-	-
leichter Hautikterus	15 (16,8 %)	1 (2,9 %)	-	-
starker Hautikterus	12 (13,5 %)	26 (76,5 %)	9 (81,8 %)	1 (100 %)
Anämie und starker Hautikterus	9 (10,1 %)	2 (5,9 %)	2 (18,2 %)	-
Cyanose	1 (1,1 %)	-	-	-
Keine Angabe	-	1 (2,9 %)	-	-
Insgesamt	89	34	11	1

Aus der Zusammenstellung des Allgemeinzustandes vor den jeweiligen Austauschtransfusionen, läßt sich erkennen, daß das Erforderlichwerden von Mehrfach-ATs auch dem klinischen Erscheinungsbild parallel läuft. Am deutlichsten wird dies an der steilen Abnahme der klinisch gesunden Kinder und der Zunahme der Kinder mit starkem Hautikterus mit der Austauschfrequenz.

Zwischenfälle bei Austauschtransfusionen:

	1.AT	2.AT	3.AT	4.AT
Keine	65	19	7	1
Weinen Stöhnen	14	4	-	-
Erbrechen	3	-	-	-
Kreislauf-symptome	3	-	-	-
Absinken der Körpertemp.	1	2	1	-
vorübergeh. Atemstillst.	-	1	-	-
Venendruck mehrfach nicht meßbar	1	-	1	-
Krämpfe	1	-	-	-
Abbruch der AT	1	1	-	-
Keine Angaben	-	5	1	-

Die Wiederholung der Austauschtransfusion und ihre Gefahren:

Pfleiderer[122)] fand 1963, daß ein wiederholter Blutaustausch in der Regel mit weniger Komplikationen verläuft als ein Erstaustausch. Diese Tatsache konnten wir in unserem Kollektiv nicht bestätigt sehen. Wir ermittelten bei 89 Erstaustauschtransfusionen in 26,9 % der Fälle einen Zwischenfall. Bei den Kindern, die mehrfach eine Austauschtransfusion erhielten, stieg die Frequenz der Zwischenfälle auf 37,2 % an. Wiederholte Austauschtransfusionen wurden in 43 Fällen erforderlich, die sich wie folgt verteilen:

32 x 2-fach AT; 10 x 3-fach AT; 1 x 4-fach AT;

Austauschtransfusionen:

Tag der 1. Austauschtransfusion (89 Fälle)

Tag pp	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
n	75	6	2	2	1	2	1

Tag der 2. Austauschtransfusion (34 Fälle)

Tag pp	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
n	2	13	11	4	1	1	-

Tag der 3. Austauschtransfusion (9 Fälle)

Tag pp	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
n	-	2	5	3	-	-	-

In einem Fall war am 4. Tag post partum bei einem Serumbilirubin von 23 mg% eine 4. Austauschtransfusion erforderlich.

Einteilung der Neugeborenen nach dem Gewicht:
(in Gramm)

1600 ± 100	1	1,1 %
1800 ± 100	-	-
2000 ± 100	1	1,1 %
2200 ± 100	5	5,6 %
2400 ± 100	5	5,6 %
2600 ± 100	12	13,5 %
2800 ± 100	17	19,1 %
3000 ± 100	16	17,9 %
3200 ± 100	12	13,5 %
3400 ± 100	10	11,2 %
3600 ± 100	6	6,7 %
3800 ± 100	1	1,1 %
4000 ± 100	3	3,4 %

Zusammenfassung:

12 Kinder (13,5 %) wogen zwischen 1600 und 2500 g
77 Kinder (86,5 %) wogen zwischen 2500 und 4000 g

Blutmenge, die bei den ATs verabreicht wurden:

Von den 89 Kindern unserer Untersuchungsreihe erhielten:

55 Kinder (61,8 %) nur eine AT

dabei erhielten	9 Kinder	(10,1 %)	400 ml
" "	4 "	(4,5 %)	500 ml
" "	14 "	(15,7 %)	600 ml
" "	20 "	(22,5 %)	700 ml
" "	5 "	(5,6 %)	800 ml
" "	3 "	(3,4 %)	900 ml

23 Kinder (25,8 %) erhielten 2 ATs
Im Durchschnitt erhielten sie bei:

der 1. AT	480 ml
der 2. AT	400 ml

9 Kinder (10,1 %) erhielten 3 ATs
Im Durchschnitt erhielten sie bei:

der 1. AT	542 ml
der 2. AT	465 ml
der 3. AT	500 ml

1 Kind (1,1 %) erhielt 4 ATs
Es erhielt bei

der 1. AT	440 ml
der 2. AT	605 ml
der 3. AT	640 ml
der 4. AT	680 ml

Medikamentöse Behandlung:

- Dauerinfusion
  Seit Mitte 1965 bekamen die Kinder fast regelmäßig nach der AT Dauerinfusionen über den Nabelvenenkatheter solange dieser durchlässig war. In dem von uns untersuchten Zeitraum war dies bei 50 Kindern der Fall. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die jeweilige Dauer der Infusion.

8	Kinder	(16 %)	erhielten	2	Tage	lang	eine	Dauerinfusion
15	"	(30 %)	"	3	"	"	"	"
5	"	(10 %)	"	4	"	"	"	"
8	"	(16 %)	"	5	"	"	"	"
8	"	(16 %)	"	6	"	"	"	"
3	"	(6 %)	"	7	"	"	"	"
1	"	(2 %)	"	8	"	"	"	"
1	"	(2 %)	"	9	"	"	"	"
1	"	(2 %)	"	11	"	"	"	"

Zusammensetzung der Dauerinfusion:

200 ml 5 %ige Glucoselösung
20 ml 50%ige Glucoselösung
10 ml Calcium

- Antibiotika

Bis Ende 1965 wurde während und nach der AT nur Penicillin G injiziert. Ab 1966 wurde nahezu bei jeder AT Binotal (ca.400 mg) zugeführt. Ab 1967 wurde zusätzlich zu Binotal über mehrere Tage hinweg Colistin gegeben.

- Humanalbumin

Es wurde bei 41 Kindern (46 %) in Tagesdosen von 2 - 10 ml meist nur bei der AT gegeben.

- Gammaglobulin

Wurde im untersuchten Kollektiv einmal gegeben.

Liegedauer des Venenkatheters:

2 Tage bei	3 Kindern	(3,3 %)
3 " "	27 "	(30,3 %)
4 " "	11 "	(12,3 %)
5 " "	22 "	(24,7 %)
6 " "	13 "	(14,6 %)
7 " "	9 "	(10,1 %)
8 " "	2 "	(2,2 %)
9 u. mehr bei	2 "	(2,2 %)

Verlegung in die Kinderklinik

Bei 3 von uns nachuntersuchten Kinder war eine Verlegung von der Frauenklinik in die Kinderklinik erforderlich.

- Dauer des Aufenthaltes:

weniger als 5 Tage	1 Kind
10 - 14 Tage	1 Kind
22 - 26 Tage	1 Kind

- Ursache für die Verlegung:

Frühgeburt häufiges Erbrechen	1 Kind
Blutbildkontrolle	1 Kind
Gedeihstörungen	1 Kind

Zustand bei Entlassung aus der Kinderklinik:

Ein Kind ist als Beobachtungsfall anzusehen und soll hier näher vorgestellt werden:

Journal- Nr. 918/67:

nach zweimaliger Austauschtransfusion in der Universitätsfrauenklinik, wurde das Kind wegen einer persistierenden Anämie in die Tübinger Kinderklinik überwiesen. Dort fand sich eine Lebervergrößerung von 2 QF unter dem Rippenbogen, die Milz war nicht sicher palpabel; es bestand eine hypochrome Anämie; Werte bei der Entlassung: Hb 7,0 g % Hk 21

3.6. Auffälligkeiten in Beziehung zu klinisch-serologischen Kriterien aus der Neonatalperiode

Bei der Vorstellung unseres Kollektivs aus den Jahren 1962 - 1967 (Tabellen Seite 51-72) haben wir lediglich in deskriptiver Weise über zahlenmäßige und prozentuale Verteilung auf anamnestische Kriterien und klinisch-serologische Daten während des Krankheitsverlaufes und unter der Therapie berichtet, ohne eine Deutung der gewonnenen Ergebnisse vorzunehmen.
In dem nun folgenden Teil der Arbeit werden in den Tabellen auf den Seiten 75 - 83die in beiden Kollektiven (Kollektiv Sadler 1962 - 1967; Kollektiv Langguth 1967 - 1970) gefundendenen Auffälligkeiten (Definition s. S. 42), einzelnen, für die Beurteilung der Grundkrankheit und ihrer Spätprognose wichtigen Faktoren, gegenübergestellt.
Auf diese Weise können Anhaltspunkte für eventuelle Zusammenhänge zwischen dem Verlauf der Krankheit in der Neonatalperiode (unter Berücksichtigung allgemeiner Risikofaktoren) und den bei unserer Nachuntersuchung gefundenen Ergebnissen erhalten werden.

Belastende Geburtenanamnese und Auffälligkeiten

	ohne belastende Geburtenanamnese Anzahl: 108	mit belastender Geburtenanamnese Anzahl: 63
Trinkschwäche	14 (12,93 %)	8 (13,33 %)
Hör-Sprach-Seh-Glgw-störungen	11 (10,18 %)	22 (36,66 %)
Krampfanfälle	6 (5,55 %)	3 (4,76 %)
Leberbefunde	-	3 (4,76 %)
Infekt-anfälligkeit	20 (18,51 %)	8 (13,33%)
gehäufte Auffälligkeiten	18 (16,66 %)	20 (31,74 %)

Keine Angaben über belastende Geburtenanamnese lagen in 7 Fällen (6,48 %) vor.

Eine Parallele zwischen der belastenden Geburtenanamnese und den Spätfolgen bestand bei unserem Kollektiv nicht.

Geburtsmodus und Auffälligkeiten:

	Spontan	Vakuum	Sectio
Trink-schwäche	10,27 %	20,00 %	22,22 %
Hör-Sprach-Seh-Glgw-störungen	39,13 %	-	14,81 %
Krampf-anfälle	2,73 %	-	11,11 %
Leberbe-funde	1,36 %	20,00 %	-
Infekt-anfälligkeit	13,69 %	40,00 %	14,81 %
gehäufte Auffälligkeiten	16,55 %	40,00 %	25,92 %

In der Gegenüberstellung von Spontanpartus und operativen Entbindungen zeigt sich in fast allen Rubriken, der von uns ermittelten Auffälligkeiten, eine vermehrte Neigung zu negativen Spätfolgen zu Ungunsten der operativ entbundenen Kinder. Lediglich bei den Störungen der Sinnesorgane und der Sprache sind diese Zusammenhänge nicht gegeben. Der Anteil der Sprachstörungen ist jedoch in dieser Zusammenfassung am stärksten vertreten, und wir haben schon an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß gerade die Sprachentwicklung sehr wesentlich von Milieufaktoren abhängig ist, deren Beurteilung wir hier nicht vornehmen können.

Nach unseren Ergebnissen zeichnet sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen operativer Entbindung und schlechter Spätprognose ab, der u.E. jedoch nicht isoliert gesehen werden darf. Er wird durch eine Reihe von Faktoren mitbestimmt, die bei allen geburtshilflichen Operationen in Erwägung gezogen werden müssen. Bei den operativ gewonnen Kindern handelt es sich sehr oft um intrauterin stark gefährdete Früchte,bei denen die Operationsrisiken (Unreife infolge vorzeitiger Entbindung; Geburtstraumen bei vaginalen Operationen) das kleinere Übel für die Überlebenschancen der Kinder darstellen. (Näheres siehe Therapie des Mhn. in dieser Arbeit).

Postpartaler Zustand und Auffälligkeiten:

	Apgar 8 - 10 Anzahl: 151	Apgar unter 8 Anzahl: 27
Trinkschwäche	14 (9,27 %)	8 (29,62 %)
Hör- Sprach- Seh- Glgw.- störungen	14 (9,27 %)	4 (14,81 %)
Krampfanfälle	5 (3,31 %)	4 (14,81 %)
Leber- befunde	1 (0,66 %)	2 (7,40 %)
Infekt- anfälligkeit	21 (13,90 %)	5 (18,51 %)
gehäufte Auffälligkeiten	17 (11,25 %)	6 (22,22 %)

Im Falle, der von uns nachuntersuchten Kinder, scheint der Bewertung des postpartalen Zustandes nach dem Apgar-Schema gewissermaßen schon eine spätprognostische Aussagekraft zuzukommen:
Die Kinder mit den niedrigen Apgar-Werten sind bei den Auffälligkeiten viel stärker vertreten, als diejenigen, für die unmittelbar post partum nach der Apgar-Skala die günstigeren Bedingungen bestanden.
Eine verbindliche Aussage kann jedoch von einem Einzelkriterium, mit solch allgemeinen Maßstäben, wie sie in der Apgar-Skala enthalten sind, nicht abgeleitet werden. Da in der Gegenüberstellung keine spezifisch Mhn.-bezogenen Daten berücksichtigt worden sind und in Ermangelung eines Vergleichskollektives, muß das gefundene Ergebnis, hinsichtlich der Spätprognose des Morbus hämolyticus als zufällig gewertet werden.

Geburtsgewicht und Auffälligkeiten:

	Geb.-Gewicht unter 2500 g Anzahl 32	Geb.-Gewicht über 2500 g Anzahl 146
Trinkschwäche	8 (25,00 %)	14 (9,52 %)
Hör-Sprach-Seh-Glgw.-störungen	6 (18,75 %)	22 (14,96 %)
Krampfanfälle	4 (12,50 %)	5 (3,42 %)
Leberbefunde	-	3 (2,05 %)
Infektanfälligkeit	8 (25,00 %)	23 (15,75 %)
gehäufte Auffälligkeiten	10 (31,25 %)	24 (16,43 %)

Ein Geburtsgewicht unter 2500 g beinhaltet, nach unseren Ergebnissen, eine größere Gefahr einen Mhn. nur mit Spätfolgen zu überstehen, als ein Geburtsgewicht über 2500 g. Wir können in diesem Punkt, die von Cagno et al. (1963) und Issel (1963) gefundenen Zusammenhänge, zwischen niedrigem Geburtsgewicht und schlechter Spätprognose nach fetaler Erythroblastose, bestätigen.
Wir sind schon bei der Beschreibung der Pathogenese des Mhn. auf die verstärkte Bilirubindurchlässigkeit der Membransysteme bei unreifen Kindern eingegangen. Grob schematisch ergibt sich die folgende Kausalkette:

- Niedriges Geburtsgewicht
  Unreife d. Kindes (spez.Leber/Membransyst.)
- Vermehrte Permeabilität (leichteres Eindringen der Noxe)
- Erhöhte Gefährdung im akuten Stadium
- Schlechtere Spätprognose

Die erhöhte Gefährdung von untergewichtigen Kindern im akuten Stadium hat auch Eingang in die therapeutischen Überlegungen beim Mhn gefunden. Im modifizierten Schema nach Polacek wird die Indikation für eine Austauschtransfusion bei niedrigen Geburtsgewichten, schon bei einem wesentlich geringeren Bilirubinschwellenwert gestellt als bei normalgewichtigen Kindern.

Anämie und Auffälligkeiten:

	Kinder mit Anämie Anzahl:52	Kinder ohne Anämie Anzahl: 102
Trinkschwäche	13 (25,00 %)	9 (8,82 %)
Hör-Sprach-Seh-Glgw.-störungen	10 (19,23 %)	13 (12,74 %)
Krampfanfälle	4 (7,69 %)	5 (4,90 %)
Leberbefunde	-	3 (2,94 %)
Infektanfälligkeit	12 (23,07 %)	15 (14,70 %)
gehäufte Auffälligkeiten	14 (26,92 %)	15 (14,70 %)

Das Maß der postpartalen Anämie scheint uns ein relativ guter Gradmesser für die spätprognostischen Aussichten des Mhn. zu sein. Sämtliche von uns ermittelten Auffälligkeiten (mit Ausnahme der pathologischen Leberbefunde, die noch speziell besprochen werden) waren bei den Kindern mit einer Anämie häufiger beobachtet worden, als bei Kindern mit einem normalen Hämoglobinwert.

Maximaler Bilirubinanstieg und Auffälligkeiten:

	Serumbilirubin unter 18 mg % Anzahl: 105	Serumbilirubin über 18 mg % Anzahl: 73
Trinkschwäche	12 (11,44 %)	10 (13,69 %)
Hör-Sprach-Seh-Glgw.-störungen	19 (18,09 %)	6 (9,52 %)
Krampfanfälle	4 (3,80 %)	5 (6,84 %)
Leberbefunde	2 (1,90 %)	1 (1,36 %)
Infektanfälligkeit	11 (10,47 %)	16 (21,33 %)
gehäufte Auffälligkeiten	15 (14,28 %)	13 (17,80 %)
Durchschnittliche Dauer des Hautikterus	4,82 Tage	6,37 Tage

Auf die unterschiedlichen Ansichten über eventuell bestehende Zusammenhänge zwischen Serumbilirubin und Spätprognose in der Literatur, sind wir schon eingegangen. Aufgrund unserer Ergebnisse können wir keine Parallele zwischen Höhe und Einwirkdauer des Serumbilirubinspiegels und den zu erwartenden Spätfolgen finden.

Überleitung

In dem vorausgegangenen Teil der Arbeit haben wir die Summe, der von uns ermittelten Auffälligkeiten jeweils nur einer Bezugsgröße aus dem Verlauf der Neugeborenenerkrankung gegenüber gestellt und mögliche Zusammenhänge diskutiert.
Im Folgenden werden wir den umgekehrten Weg beschreiten, und einzelne Spätfolgen (Auffälligkeiten), mehreren Belastungsfaktoren der Neonatalperiode gegenüberstellen.
Zu den Belastungsfaktoren zählen wir sämtliche Angaben, die wir aus den Krankenblättern und Transfusionsprotokollen entnehmen konnten, und die auf ein erhöhtes perinatales Risiko hinweisen. Im einzelnen ergaben sich aus unseren Unterlagen folgende Risikofaktoren:

- Multiparität
- Belastende Geburtenanamnese
- Geburtsmodus
- Komplikationen unter der Geburt
- Anämie post partum
- Maximaler Anstieg des indirekten Bilirubin
- Schlechter postpartaler Zustand (Apgar-Score)

Durch eine analytische Betrachtung der für das Gesamtkollektiv errechneten, und bei den Kindern mit Auffälligkeiten gefundenen Risikofaktoren, wird es uns möglich, aus einer überproportionalen Repräsentanz direkte Zusammenhänge zwischen der ermittelten Auffälligkeit und den Risikofaktoren der Neugeborenenperiode herzustellen.

Auffälligkeit Übererregbarkeit:

Kölbl[83] fand bei seinen Nachuntersuchungen in der späteren Entwicklung bei Mhn.-geschädigten Kindern eine auffallende motorische und nervöse Unruhe, die wir unter dem Stichwort "Übererregbarkeit" in unseren Elternfragebogen aufnahmen. Wir konnten bei unseren Untersuchungen 22 Kinder (12,4 %) ermitteln, die im Laufe ihrer Säuglings- und Kinderentwicklung den Eltern durch besondere Übererregbarkeit auffielen.

- Risikofaktor Multipara:
  fand sich bei den Kindern mit Übererregbarkeit in 13,6 % der Fälle gegenüber dem Gesamtkollektiv, wo er in 12,9 % auftrat;

- Risikofaktor Belastende Geburtenanamnese:
  in 40,9 % bei Übererregbarkeit gegenüber 33,1 % beim Gesamtkollektiv;

- Risikofaktor Geburtsmodus:
  ein operativer Geburtsmodus in 18,2 % gegenüber 17,9 % im Gesamtkollektiv;

- Risikofaktor Komplikationen unter der Geburt:
  Komplikationen traten in 13,6 % der Fälle gegenüber 17,9 % beim Gesamtkollektiv auf;

- Risikofaktor Anämie:
  wurde in 27,3 % gegenüber 29,2 % beim Gesamtkollektiv ermittelt;

- Risikofaktor Maximaler Bilirubinanstieg:
  ein maximaler Bilirubinanstieg über 18 mg % fand sich in 40,9 % der Fälle gegenüber 35,9 % beim Gesamtkollektiv;

- Risikofaktor Schlechter postpartaler Zustand:
  Ein Apgar unter 8 fand sich bei 22,7 % der Kinder mit Übererregbarkeit gegenüber 28,8 % beim Gesamtkollektiv;

- Zusammenfassung

  Bei den von uns ermittelten 22 Kindern (12,4 %) mit Übererregbarkeit, konnten wir bei der Gegenüberstellung mit sämtlichen Daten, die für den Morbus hämolyticus und seine Spätprognose von Bedeutung sind, keine Zusammenhänge zwischen einer Vorschädigung durch den Mhn. und dieser Auffälligkeit feststellen.

Auffälligkeit Sprachstörung:

(Sprachstörungen fanden sich bei 13 Kindern = 7,3 % unseres Kollektivs)
Kessler[79] fand bei 25 % seiner nachuntersuchten Kinder eine Verzögerung der Sprachentwicklung; Pfleiderer und Hinger[65] bemerkten diese Auffälligkeit bei 1 % ihres nachuntersuchten Kollektivs.
Weber [161] stellte speziell bei der Gruppe seines Nachuntersuchungsgutes, die in der Neugeborenenperiode Bilirubinwerte über 30 mg% aufwies, eine verzögerte Sprachentwicklung fest.
Lempp [91] untersuchte die Sprachentwicklung bei unausgelesenen Schulkindern und fand eine verzögerte Sprachentwicklung bei 4,7 %.
Loebell[97], der eine Untersuchung auf allgemeine Sprachstörungen an je 100 Erst- und Viertklässlern durchführte, gelangte zu folgendem Ergebnis:

- Erstklässler 31,4 % sprachl. Mängel
- Viertklässler 19,0 % sprachl. Mängel

Stammelfehler nehmen zwischen den beiden Altersklassen an Häufigkeit ab, und das Stottern von 1,5 % auf 2,1 % zu. Manig [+] hat in der 8. Volksschulklasse noch 11 % der Schüler mit Sprachstörungen gefunden, so daß geschätzt werden muß, daß mindestens 12 % aller Schulkinder behandlungsbedürftige Sprachfeheler aufweisen.

Wir haben unter dem Begriff Sprachstörung sämtliche sprachlichen Besonderheiten, über die uns von den Eltern berichtet wurde, zusammengefaßt. Er umfaßt sowohl eine Verzögerung in der Sprachentwicklung als auch Artikulationsschwierigkeiten wie Stottern, Lispeln und die Unfähigkeit Konsonanten gut verständ-

lich durchzuformen. Wir sind uns bewußt, daß gerade die Ausbildung der Sprache in starkem Maße von Milieueinflüssen abhängig ist, die in unserer Untersuchung leider unberücksichtigt bleiben mußten.

Aufgliederung der 13 von uns gefundenen Fälle (7,3 %) nach ihren Risikofaktoren:

- Risikofaktor Multipara:
  wurde in 23,1 % gegenüber 12,9 % beim Gesamtkollektiv gefunden;

- Risikofaktor Belastende Geburtenanamnese:
  wurde bei Kindern mit Sprachstörungen in 53,9 % gefunden, während er beim Gesamtkollektiv nur in 33,1 % der Fälle vertreten war;

- Risikofaktor Geburtsmodus:
  eine operative Entbindung wurde bei 15,4 vorgenommen, während dies beim Gesamtkollektiv in 17,7 % der Fall war;

- Risikofaktor Komplikationen unter der Geburt:
  Komplikationen traten in 7,7 % bei Kindern mit späteren Sprachstörungen gegenüber 17,9 % bei den Kindern des Gesamtkollektivs auf;

- Risikofaktor Anämie:
  Kinder mit Sprachstörungen hatten post partum in 30,8 % eine Anämie, gegenüber 29,2 % im Gesamtkollektiv;

- Risikofaktor Maximaler Bilirubinanstieg:
  indirekte Serumbilirubinwerte von über 18 mg % fanden sich in 23 % der Fälle gegenüber 35,9 % beim Gesamtkollektiv

- Risikofaktor Schlechter postpartaler Zustand:
  ein Apgar unter 8 fand sich bei 30,7 % der Kinder mit Sprachstörungen gegenüber 28,8 % beim Gesamtkollektiv.

- Zusammenfassung:

  Aufgrund der von Lempp[91] (4,7 % verzögerte Sprachentwicklung bei unausgelesenen Schulkindern) und Loebell [97] (31,4 % sprachl. Mängel bei Erst und 19,00 % bei Viertklässlern) gefundenen Zahlen darf geschlossen werden, daß bei einer Kombination dieser beiden Auffälligkeiten, wie wir sie für unsere Arbeit gewählt haben, die Ergebnisse für ein unausgelesenes Kollektiv, irgendwo zwischen den genannten Werten anzunehmen sind. Unser Ergebnis liegt deutlich im günstigeren Bereich der möglichen Skala.
  Wir haben dennoch eine Gegenüberstellung mit den uns wichtig erscheinenden Daten vorgenommen. Ein Einfluß des Mhn. auf eventuell später auftretende Sprachstörungen läßt sich nach unseren Resultaten nicht verifizieren.
  Dafür sprechen auch die sehr unterschiedlichen Angaben nach Nachuntersuchungen in der Literatur. (Pfleiderer und Hinger[65] 1966 : 1 % verzögerte Sprachentwicklung; Kessler[79] 1969: 25 % verzögerte Sprachentwicklung nach Mhn.)

Auffälligkeit Wachstums- und Gewichtszunahmestörungen:

Neu [113] vermutet im Gefolge eines Mhn. Gedeihstörungen in der weiteren Entwicklung der betroffenen Kinder, kann jedoch in Ermangelung geeigneter Vergleichswerte nichts Verbindliches aussagen.
Wir ermittelten Wachstums und Gewichtszunahmestörungen in 8 Fällen (4,5 %). Sie wiesen gegenüber dem Gesamtkollektiv folgende Risikofaktoren auf:

- Risikofaktor Multipara:
  war sowohl bei den Kindern mit Gedeihstörungen als auch beim Gesamtkollektiv in 12,5 % vertreten;
- Risikofaktor Belastende Geburtenanamnese:
  gegenüber dem Gesamtkollektiv, bei dem eine belastende Geburtenanamnese in 33,1 % vorkam, war dies bei den Kindern mit Gedeihstörungen in 12,5 % der Fall;
- Risikofaktor Geburtsmodus:
  eine operative Entbindung wurde bei 37,5 % vorgenommen, während dies beim Gesamtkollektiv in 17,7 % der Fall war;
- Risikofaktor Komplikationen unter der Geburt:
  Komplikationen traten bei 12,5 % der Kinder mit Gedeihstörungen gegenüber 17,9 % bei den Kindern des Gesamtkollektivs auf;
- Risikofaktor Anämie:
  Kinder mit Gedeihstörungen hatten post partum in 25 % eine Anämie gegenüber 29,2 % im Gesamtkollektiv;
- Risikofaktor Schlechter postpartaler Zustand:
  sämtliche Kinder mit späteren Gedeihstörungen wiesen post partum einen Apgar-Wert von 10 auf;

Auffälligkeit Wachstums- u. Gewichtszunahmestörungen:

- Zusammenfassung

Wir können uns der Vermutung von Neu[113] (1960) nicht anschließen, der Zusammenhänge zwischen Mhn. und Gedeihstörungen in der Folgezeit annimmt. Sämtliche Faktoren, die Rückschlüsse auf die Schwere der Grundkrankheit in der Neugeborenenzeit zulassen (Belastende Geburtenanamnese, Apgar, Anämie und Serumbilirubinspiegel) liegen bei unseren Untersuchungen unter den für das Gesamtkollektiv ermittelten prozentualen Anteilen.

Auffällig erscheint uns lediglich, daß der Anteil an operativen Entbindungen unter den Kindern, mit Wachstums- und Gewichtszunahmestörungen unproportional hoch ist.

Auffälligkeit Hörstörung:

Harnack u. Fischer[62] bezeichnen, in Übereinstimmung mit Asperger[3] Hördefekte durch Innenohrschäden als charakteristische Spätschäden nach Mhn mit Kernikterus.
An den Ergebnissen von Schurno et al.[146] lassen sich deutlich die Erfolge der Austauschtransfusion erkennen: Kinder, die keiner AT-Behandlung unterzogen wurden, bekamen in rund 50 % Hörstörungen; die Verff. stellten fest, daß durch eine Frühbehandlung auch eine bessere Prognose für das Hörorgan zu erwarten ist. Nur bei Kindern, die erst spät und mit überaus hohen Bilirubinwerten ausgetauscht wurden, manifestierte sich ein Hörschaden. (Bei 27 nachuntersuchten Kindern wurde audiometrisch 1 x eine Ertaubung und 3 x ein Hörschaden festgestellt)
Nickol [114] fand unter 55 nachuntersuchten Kindern 11 x eine leichte und 3 x eine mittelgradige Innenohrschwerhörigkeit.
Pfleiderer und Hinger[65] beobachteten bei 5 %, der mit AT nach Mhn behandelten Kinder Schallperzeptionsstörungen, während L. Ballowitz [7] dieses Ergebnis nur bei 2 % von 142 nachuntersuchten Kindern finden konnte.
In unserem Kollektiv fanden sich Hörstörungen in 2 Fällen (1,12 %). Eine direkte Parallele zwischen dem Schweregrad der Erkrankung in der Neugeborenenzeit und der Manifestation der Hörstörung in der weiteren Entwicklung ist nicht nachzuweisen.
Es kann davon ausgegangen werden, daß die AT rechtzeitig erfolgte und zuvor keine gravierende intrauterine Schädigung eintrat.

Auffälligkeit Zahnbefunde

Nach L. Ballowitz [8] (1964) finden sich bei den Kindern, die einen Mhn durchgemacht haben, an den Milchzähnen gelbe Verfärbungen und Schmelzhypoplasien, die auf die Bilirubinintoxikation in der Neugeborenenzeit hinweisen sollen. (Histologische Untersuchungen von Weyers werden angeführt.)
Im Untersuchungsgut der Verfasserin finden sich 1960 in 10,6 % der Fälle (Gesamtkollektiv" 142) Chlorodontien und Schmelzhypoplasien.
Bei Preisler et al. [126] (1963) werden diese Veränderungen, bei behandelten Kindern, in 6 %, und bei unbehandelten in 19 % der Fälle angegeben.
Kölbl [84] nennt diese Auffälligkeit in mehr oder weniger starkem Ausmaß, je nach Ausmaß der Hyperbilirubinämie, bei allen nachuntersuchten Kindern.
Pfleiderer und Hinger[65] beobachteten Zahnbefunde bei 8 % der nachuntersuchten Kinder während eines Beobachtungszeitraumes von 1950-1960, wobei insgesamt 85 Kinder (= 100 %) untersucht wurden.

Bei den von uns erfaßten Kindern, finden sich Schmelzhypoplasien und Chlorodontien in 3 Fällen (1,7 %). Eine direkte Beziehung zur Höhe der Hyperbilirubinämie ergibt sich nicht.

Auffälligkeit Abweichung von der"Norm" schulischer Leistungen:

Zum Zeitpunkt unserer Nachuntersuchung befanden sich 78,7 % unserer Kinder in der Grundschule. Alle wurden im Normalter eingeschult. Ein Kind mußte die 4. Grundschulklasse wiederholen. 2 Kinder besuchten eine Sonderschule. Der Rest war noch nicht im schulpflichtigen Alter.
Die Frage nach den schulischen Leistungen war Bestandteil unseres Elternfragebogens. Die erhaltenen Angaben verteilten sich ziemlich gleichmäßig auf das volle Spektrum zwischen sehr gut und auffallend schlecht. Irgendwelche Rückschlüsse auf den Intelligenzgrad der Kinder wollen wir, aufgrund der Fragwirdigkeit von Zensuren als Kriterium, nicht ziehen. Eine exakte Beantwortung dieser Frage wäre nur mit Hilfe eines Intelligenztestes zu erbringen, den wir aufgrund der großen Anzahl der erfaßten Kinder und wegen der Größe des Einzugsgebietes unserer Klinik nicht durchführen konnten.

Auffälligkeit Infektanfälligkeit:

Neu[113] vermutet bei den Kindern, die einen Mhn. durchgemacht haben, in den ersten Jahren der weiteren Entwicklung eine vermehrte Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten. Daetwyler[29] bestätigt diese Ansicht. Er berichtet, daß die meisten, der von ihm nachuntersuchten Kinder (95) eine ausgesprochene Neigung zu Infektionen zeigten. Demgegenüber konnte Ohlenroth [118] eine Anfälligkeit gegen Infektions- oder andere schwere Krankheiten nicht finden.
In unserem Kollektiv wurde von den Eltern auf gezielte Befragung eine vermehrte Anfälligkeit gegen Infektionskrankheiten (banale Erkältungskrankheiten, Grippe, Mandel-, Mittelohr-, Lungenentzündung) in 26 Fällen (14,6 %) angegeben. Diese Anzahl enthält nur diejenigen Kinder, die gegen mindestens zwei, der oben angeführten Krankheiten eine besondere Anfälligkeit zeigten. Sie waren in folgenden Gruppen überproportional repräsentiert:

- Operative Entbindungen
- Apgar unter 8
- Geburtsgewicht unter 2500 g
- Anämie (Hb-Wert unter 13 g % im Nabelvenenblut)
- Hohe Bilirubinspiegel

Auffälligkeit Furunkulose:

Nach den Angaben von Ohlenroth [118] (er fand bei 25 % seiner nachuntersuchten Kinder Furunkulosen) und Daetwyler [29] (ca. 4 %), haben wir in unseren Fragebogen speziell nach dieser Erkrankung gefahndet. In 4 Fällen (2,3 %) ließ sich anamnestisch eine Furunkulose nachweisen.

Auffälligkeit Dermatose:

In 17 Fällen (9,55 %) konnten wir gehäuftes Auftreten von Dermatosen beobachten. Wir liegen mit diesem Wert wesentlich unter dem Ergebnis von Kölbl [83], der bei 82 sonst unauffälligen Kindern Hauterscheinungen feststellte.

Kinder mit fraglichem Kernikterus:

Das Vollbild eines KI (s.d.) konnten wir, nach den klinischen Daten, in keinem, der von uns nachuntersuchten Fälle ermitteln; in zwei imponierten jedoch Krampfanfälle unmittelbar post partum als möglicher Hinweis auf eine zerebrale Bilirubinintoxikation. In der folgenden tabellarischen Übersicht haben wir die zwei Kinder, die beide in die hiesige Kinderklinik verlegt worden sind, hinsichtlich ihrer klinisch-serologischen Daten unter der Erkrankung und ihres heutigen Zustandes näher beschrieben.
(Beide Fälle sind schon unter den Kindern, die, nach ihrer Entlassung aus der Kinderklinik, als Beobachtungsfälle einzustufen sind, aufgeführt worden.)

	Jr.-Nr. 1656/67	Jr.-Nr. 1637/68
Geburtswoche	38	31
Geburtsgewicht	2200 g	2000 g (Gemini)
Geburtsmodus	spontan	spontan
Apgar	2	4
Hb-Wert pp	8 g %	18 g %
Dauer des Hautikterus	9 Tage	1 Tag
Bbr. post partum	16 mg %	4 mg %
Bbr.max./Tag	21 mg %/3.Tag	6 mg %/3.Tag

Kinder mit fraglichem Kernikterus: (Fortsetzung)

	Jr.-Nr. 1656/67	Jr.-Nr. 1637/68
Anzahl der ATs	1	3
Tag 1./2./3.AT	1.Tag	1./2./3.Tag
Bbr. vor u. nach 1. AT / Menge	v: 16 n: 8 mg% 450 ml	v: 4 n: 2,8 mg% 400 ml
Bbr. vor u. nach 2. AT / Menge	v: 15 n: 9 mg% 450 ml	- -
Bbr. vor u. nach 3. AT / Menge	v: 20 n:10 mg% 450 ml	- -
Ermittelte Auffälligkeiten	öfter krank als Geschwister Dermatosen Vermehrte Inf.-anfälligkeit	leichte Sehstörung
Jetziger Zustand	Beobachtungsfall wegen mehrfach generalis. Krampfanfällen i. d. ersten Lebenswochen; Besserung unter antikonv. Therapie; Neurol: Dysdiadochokinese; Schwerhörigkeit li:Serotympanon	nach längerer Anämie im Säuglingsalter gesund; letzter Befund 1970: statomotorisch: altersgemäß Neurol.: o.B.

Beurteilung der Kinder mit fraglichem KI:

Das Kind mit der Jr.-Nr. 1656/67 hat mit größter Wahrscheinlichkeit die ernsthafteste Komplikation des Mhn. einen Kernikterus - durchgemacht. Seine serologischen Daten weisen eindeutig in diese Richtung. EEG-Kontrollen in der Kinderklinik, die auf eine zerebrale Mitbeteiligung schließen lassen, erhärten diesen Verdacht. Die heute noch vorhandene Dysdiadochokinese, die als typischer Spätschaden nach einem Mhn. mit Kernikterus gilt, beseitigt vollends die letzten Zweifel.
Anders liegt der Fall bei dem Kind mit der Jr.-Nr. 1637/68: Mit Sicherheit kann hier aufgrund der serologischen Daten ein Kernikterus ausgeschlossen werden. Die bis auf eine Anämie im Säuglingsalter unauffällige Entwicklung des Kindes, läßt uns bei dem einmal unter der AT erfolgten Krampfanfall an einen isolierten Transfusionszwischenfall denken, der für das weitere Gedeihen des Kindes und für seine zerebrale Entwicklung keine weitere Bedeutung hat.

Kerniterusschwachzeichen Trinkschwäche:

Nachdem wir nun in einem Fall anamnestisch ein Kind mit Kernikterus ermitteln und seine weitere Entwicklung verfolgen konnten, hielten wir es für sinnvoll nach möglichen abgeschwächten Hinweisen für einen KI in unserem Kollektiv zu fahnden. Carol et al.[26] waren 1963 von ähnlichen Überlegungen ausgegangen, nachdem man heute davon ausgehen kann, daß unter einer ausreichenden Austauschtherapie Früh- und Spätschäden im Sinne des Kernikterus nur noch selten zu beobachten sind.
Wir ermittelten in 22 Fällen (12,35%) eine Trinkschwäche in den ersten Lebenstagen (von Carol als mögliches Kernikterusschwachzeichen definiert). Bei diesen Kindern waren maximale Bilirubinspiegel von über 20mg% anderthalbmal so oft zu finden wie beim Gesamtkollektiv. Anämien unter 13g% post partum waren sogar mehr als zweimal häufiger.
Bei der Verteilung, der von uns beobachteten Auffälligkeiten, auf die Kinder mit und ohne Trinkschwäche in den ersten Lebenstagen, konnten wir für unser Kollektiv einen eindeutigen Zusammenhang zwischen diesem Frühsymptom und den möglichen Spätfolgen erkennen.

	Kinder mit Trinkschwä.(22)	Kinder ohne Trinkschwäche(156)
Wachst.u.Gew.-Zunahmestörgn	5 (22,7%)	3 (1,9%)
Entwicklungsverzögerung	9 (40,9%)	6 (3,8%)
Übererregbarkeit	7 (31,8%)	15 (9,6%)
Infektanfälligkeit	8 (36,3%)	18 (11,5%)

Krampfanfälle:

Im Säuglingsalter besteht bei Krampfanfällen immer der Verdacht auf eine organische Ursache, während einmalige Krämpfe unter Fieber bei Kleinkindern sicher als Infektkrämpfe gedeutet werden dürften, die nicht im Zusammenhang mit der Neugeborenenerkrankung (Mhn.) stehen, und somit keine ungünstige Prognosen haben. (Ballowitz und Fleischhauer).[6)]
Nach diesen Kriterien können wir die Krampfanfälle in unserem Kollektiv in folgender Weise einordnen:

- 4 eindeutige Fieberkrämpfe
  (bei Infektionen unter Fieber, EEG und neurol. Befund: unauffällig)
- 3 Krampfanfälle mit fragwürdiger Genese
  (auch nach wiederholtem Anschreiben, erhielten wir vom behandelnden Arzt keine näheren Angaben)
- 2 eindeutig zerebrale Krampfanfälle
  (Diagnose: Kinderklinik Tübingen)

Eines der beiden Kinder mit gesicherten zerebralen Krampfanfällen wurde schon unter der Rubrik "Kinder mit fraglichem Kernikterus" (Jr.Nr 1656/67) näher beschrieben. Der zweite Fall, bei dem in der Kinderklinik die Diagnose Oligoepilepsie, synkopale Anfälle gestellt wurde, wird hier näher vorgestellt: (JrNr 891/65)

Es handelt sich um eine ABO-Inkompabilität, Spontanpartus 38.W. Geb.-Gew: 3000g, Hb post partum: 6mg, Bbr pp: 8mg%, AT am ersten Tag bei Bbr: 8mg%, danach Anstieg der Bbr auf 17mg% am 4. Tag, keine erneute AT. AT-Blutvolumen bei 1. AT: 500ml, für die schlechte

Krampfanfälle (Fortsetzung)

Prognose des Kindes scheint uns der niedrige postpartale Hämoglobinwert von 6 g% bei einem gleichzeitig bestehendem Serumbilirubinspiegel von 8 mg% von Bedeutung zu sein. Auch erscheint uns das Austauschvolumen von 500 ml etwas zu niedrig, was sich auch am erneuten Anstieg des Serumbilirubinspiegels auf mehr als das Zweifache des Ausgangswertes erkennen läßt.

Die vier eindeutig gesicherten Fieberkrämpfe lassen sich als unspezifische, vorübergehende zerebrale Erscheinungen, die auf eine mögliche erhöhte Irritierbarkeit des Gehirns nach Mhn schliessen lassen (Ballowitz) [6], deuten.

Eine Zuordnung der "Krampfanfälle mit unbekannter Genese" können wir leider, mangels entsprechender Information, nicht vornehmen, sodaß wir nun in zwei Fällen zerebrale Krämpfe, und in vier Fällen eine unspezifische Irritierbarkeit des Gehirns nach Hyperbilirubinämie, bei den von uns vermittelten Spätschäden verwerten können.

Auffälligkeit Leberschaden:

Die Frage nach dem Zusammenhang von Morbus hämolyticus neonatorum und einer möglichen Leberspätschädigung, wird wohl am ausführlichsten bei L. Ballowitz abgehandelt, die sich in allen ihren diesbezüglichen Arbeiten (1953/ 1957/ 1960/ 1964)[5,6,7,8] zu diesem Problem mehr oder weniger eingehend äußert: In Ihrer 1952 erschienen Arbeit, in der die Verfasserin gezielt nach Leber- und Milzvergrößerungen fahndet, teilt sie vier Verlaufskontrollen nach einer post partum festgestellten Hepatosplenomegalie mit. In allen vier Fällen bildeten sich die Leber- und Milzvergrösserungen in unterschiedlichen Zeiträumen zurück. (Im ersten Fall war die Leber nach 6 Monaten nicht mehr vergrößert, im zweiten Fall war die post partum deutlich vergrößerte Milz im Alter von 3 Jahren nicht mehr palpabel, und im dritten Fall war nach 2 Jahren und 3 Monaten keine Leber- und Milzvergrößerung mehr vorhanden, bei dem letzten Fall bei dem im 4. Lebensmonat noch eine Lebervergrößerung bis 3 QF unter dem Rippenbogen getastet wurde, war diese im 12. Lebensmonat nicht mehr nachweisbar).
Zwei, der wegen der Leberbefunde nachuntersuchten Kinder waren für ihr Alter zu klein und zu leicht. (Vgl. auch Kölbl, der bei länger bestehender Leberschwellung ein Zurückbleiben des Wachstums um 3 bzw. 6 cm fand).
1957 kommt die Verfasserin zu der Überzeugung, daß hepatische Symptome meist nur vorübergehend auftreten. Bei 5 Kindern - teilweise waren sie schon 1952 untersucht worden - wurde eine über mehrere Wochen bis Monate anhaltende Lebervergrößerung gefunden. Die Serumlabilitätproben dieser Kinder waren nur wenig pathologisch und kehrten verhältnismäßig früh zur Norm zurück. Ein Anhaltspunkt für Dauerschäden wurde nicht gefunden.

1960 fanden sich im Untersuchungsgut von Ballowitz keine Hinweise auf gröbere Leberschädigungen, allerdings wurden keine Leberfunktionsproben durchgeführt.
1964 wird von der bereits mehrfach zizierten Verf. zusammen mit Stück auf die mögliche Lebermitbeteiligung beim Mhn, unter Berufung auf mehrere Quellen eingegangen:
Zollinger[171] fand am Gitterfasernetz den feinsten Bindegewebsausläufern an der Grenze zum Parenchym - eine Zunahme der Faserdicke.
Cloireaux[27] kommt zu der Ansicht, daß pathologische Leberveränderungen bei unbehandelten Kindern mit der Lebensdauer zunehmen. Sekundär soll durch Eindickung der Galle ein Verschlußikterus und als Komplikation sogar eine sekundäre Leberzirrhose entstehen können. Dieses Auftreten von bleibenden Leberschäden wird von den Autoren jedoch als äußerst selten bezeichnet.
Preisler et al.[126] sahen eine mögliche Abhängigkeit zwischen der Hyperbilirubinanämie in der Neonatalzeit und einem späteren Leberschaden:
Bei Kindern, deren Serumbilirubin immer unter 2Omg% gelegen hatte, fanden sie in 3 Fällen (4,6%) pathol. Leberbefunde (1x Urobilinogenprobe bereits in Kälte positiv, 1x Leber 1 QF unter Rippenbogen, 1x beide Befunde).
Bei den Kindern, die während ihrer Erkrankung an einem Mhn. einen Serumbilirubinspiegel von über 2Omg% erreicht hatten, wurden in 5 Fällen (11%) pathologische Befunde erhoben.(4x Lebervergrößerung, 1x Gelbsucht mit 5 Jahren).

Kölbl fand im Anschluß an die AT in 6 Fällen eine Zunahme einer schon bei Geburt bestehenden Leberschwellung, die bei 2 Kindern bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung fortbestand. (6.bzw.9. Lebensmonat). In beiden Fällen muß nach Ansicht des Autors, auf Grund von stark pathologisch veränderten Leberfunktionsproben an den Übergang in eine hypertrophische Leberzirrhose gedacht werden. Verf. stützt sich diesbezüglich auf die Ansichten von Craig[28], und Zollinger[11], die diese Komplikationen obduktorisch bei frühzeitig verstorbenen Icterus gravis - Kindern gefunden haben.
Im Gegensatz hierzu sieht Dacie - zitiert n.H.Begemann[13] (Khin. Hämatologie, Thieme Verlag Stuttgart 1970) keinen gesicherten Zusammenhang zwischen einer hämolytischen Neugeborenenanämie und jugendlichen Leberzirrhosen.
Carol et al.[26] ermittelten 1963 unter 43 Kindern, die eine rechtzeitige und ausreichende Austauschtransfusion erhalten hatten, in einem Fall eine Hepatosplenomegalie, im Alter von 4 Jahren.
Neu[113] beobachtete 1960 in seinem Untersuchungsgut keine Mhn-verursachten Leberschäden.
In dem von Daetwyler[29] nachuntersuchten Kollektiv (1963) fand sich bei 5 von 95 Kindern im Alter von 11 Monaten bis 6 Jahren eine Hepatomegalie. Die Leberfunktionsprüfungen waren normal.
Pfleiderer und Hinger[65] teilen in ihrer 1966 erschienenen Nachuntersuchung in 6 Fällen (8%) eine Lebervergrößerung von mehr als einem QF unter dem Rippenbogen mit.

Leberschäden, die speziell durch die AT-Technik über den Nabelvenenkatheter entstehen können.

Über schwerwiegende, speziell durch die AT-Technik verursachten Spätfolgen, erschienen erst 1962 von Tizard[155], 1963 von Oski et al.[119)], 1966 von Ruckes et al.[135)], 1967 von Buttenberg et al.[24] sowie 1974 von Pastor[12o)] und Roloff[133)] Berichte, nachdem die Nabelvenenkatherisierung wegen ihrer anscheinend komplikationslosen Anwendung und technisch einfachen Handhabung schon lange Eingang in den klinischen Routinebetrieb gefunden hatte. Die oben genannten Autoren fanden einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Katheterspitzenlage und dem Auftreten iatrogener Gefäßschäden. Saling[138)] überprüfte schon 1961 in dieser Hinsicht ein größeres Kollektiv u. stellte fest, daß nur in ungefähr 6o% der Fälle der Ductus venosus vom Katheter passiert worden war. Andere Autoren (Erkan et al.[45)], Kunad[88)], Linde[96)], Rudolph[136)] sowie Pastor[12O)]) stimmen mit dieser Prozentangabe überein.
Weitere Komplikationen als Folge der Kathetersierung entstehen ferner durch falsche Lagen des Katheters im Leberkreislauf. Hierbei kann es, auf Grund der dabei häufig entstehenden Gefäßläsionen, der durch den Katheter bedingten Gefäßobstruktion, sowie durch hyperosmolare Infusionslösungen, leicht zur Thrombosebildung an der Spitze des Katheters und zu Nekrosen des betreffenden Versorgungsgebietes kommen. Pastor, die, an Hand von 1oo Sektionsprotokollen, die Lage und die Folgen einer Nabelvenenkatheteranwendung überprüfte, spricht in solchen Fällen von Abscheidungs-oder Spätkomplikationen dieser Thromben stellt die portale Hypertension infolge portaler Hypertension infolge partieller oder kompletter Pfortaderstenose dar. Die Leitsymptome hierfür sind eine stark

vergrößerte, derbe Milz mit Thrombozytopenie und Anämie sowie eine nahezu immer vorhandene, wenn auch gering ausgeprägte, Hepatomegalie.
Wenn man die, unter Rubrik "Auffälligkeit Leberschaden" zitierten Ergebnisse verschiedener Autoren unter dem Aspekt eines möglichen Leberschadens sieht, müssen die Folgerungen, die die aufgetretenen hepatischen Symptome einzig und allein als Folge der Hyperbilirubinämie ansehen, weitgehend relativiert werden. Dies gilt nicht unbedingt für die schon post partum vorhandenen Hepatomegalien, wie sie von Ballowitz[5)] und Kölbl[84)] beobachtet worden sind.

Wir waren bemüht, bei unserem Kollektiv auf Leber- und Milzvergrößerungen, auch unter dem Aspekt einer möglichen iatrogenen Schädigung zu achten.
Wir fanden zweimal eine vergrößerte Leber und einmal eine Hepatosplenomegalie als postthrombotisches Syndrom. Sämtliche Befunde wurden in der Kinderklinik Tübingen erhoben.
Bei den Lebervergrößerungen handelt es sich, im ersten Fall um einen einmalig im ersten Lebensjahr erhobenen Befund, der bei weiteren ambulanten Vorstellungen nicht mehr erhoben wurde. (Vorübergehende Lebersymptomatik nach Mhn, Ballowitz[5)]). Im zweiten Fall wurde die Lebervergrößerung ebenfalls im ersten Lebensjahr festgestellt, eine Verlaufskontrolle liegt leider nicht vor,
Bei dem Kind mit der Hepatosplenomegalie liegt eine ernst zu nehmende Erkrankung vor, die u.E. als möglicher iatrogener Spätschaden durch die AT-Technik anzusehen ist.
Jr.Nr. 1578/69 Das Kind wurde wenige Täge pp wegen eines Pylorospasmus und einer persistierenden Anämie (Hb6g%) in die hiesige Kinderklinik verlegt. Nach 3-maliger Frischbluttransfusion erreichte das Kind mit einem Hb von 8g% 1971 bestand immer noch eine chron. Anämie wegen splenogener Markhemmung. Eine Splenoportografie bestätigte den Verdacht auf eine Pfortaderstenose als postthrombitisches Syndrom nach 3-maliger AT. 1974 mußte eine Milzexstir-

Weitere Auffälligkeiten

Chronische Anämien:

In 5 Fällen fanden wir eine mehrere Monate bis wenige Jahre post partum persistierende Anämie, die eine medikamentöse Therapie erforderte.

Psychiatrische Behandlung:

Zwei, der von uns erfaßten Kinder waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in ambulanter psychiatrischer Behandlung. Einmal war auf Grund einer neurotischen Veranlagung eine Therapie erforderlich. Beim zweiten Fall handelt es sich um ein geistig retardierendes Kind, das auch eine Sonderschule besucht.

3.7.
Gemeinsame Untersuchungsergebnisse der Kollektive von Sadler (1962 - 1967) und Langguth (1967 - 1970)

Ermittelte Auffälligkeit	Anzahl	%
Trinkschwäche	22	12,36
Übererregbarkeit	22	12,36
Wachstums- u. Gewichtszunahme-störungen	8	4,49
Öfters krank als Geschwister	12	6,74
Gleichgewichtsstörungen	7	3,93
Gehörstörungen	2	1,12
Sprachstörungen	13	7,30
Sehstörungen	10	5,62
Besuch einer Sonderschule	2	1,12
erhöhte Irritierbarkeit des Gehirns nach Mhn mit Neigung zu Fieberkrämpfen	9	4,94
Zerebrale Krampfanfälle	2	1,12
Lebervergrößerung	3	1,68
Chlorodontie	3	1,68
Furunkulose	4	2,24

3.8. Gegenüberstellung der ermittelten Auffälligkeiten der Kollektive Sadler - Langguth

ermittelte Auffälligkeiten	Ermittelte Auffälligkeiten: Kollektiv Sadler 1962-67	Kollektiv Langguth 1967-70
Trinkschwäche	11	11
Übererregbarkeit	12	10
Wachstums- u.Gewichts-zunahmestörungen	4	4
öfters krank als Geschwister	8	4
Gleichgewichtsstörungen	4	3
Gehörstörungen	1	1
Sprachstörungen	4	15
Sehstörungen	5	5
Besuch einer Sonder-schule	2	0
erhöhte Irritierbarkeit d. Gehirns nach Mhn mit Neigung zu Fieberkrämpfen	5	4
Zerebrale Krampfanfälle	0	2
Lebervergrößerung	2	1
Chlorodontie	2	1
Furunkulose	2	2

Bei der Gegenüberstellung beider Kollektive muß man feststellen, daß insgesamt gesehen keine sehr großen Unterschiede bei den ermittelten Auffälligkeiten zu Tage treten.
Geringste Unterschiede finden sich:
bei den Auffälligkeiten - Trinkschwäche (11:11)
- Übererregbarkeit(12:10)
- Wachstums- u. Gewichtszunahmestörungen (4:4)
- Gleichgewichtsstörungen (4:3)
- Gehörstörungen (1:1)

- Sehstörungen (5:5)
- erhöhte Irritierbarkeit d. Gehirns nach Mhn mit Neigung zu Fieberkrämpfen (5:4)
- Lebervergrößerung (2:1)
- Chlorodontie (2:1)
- zerebrale Krampfanfälle (0:2)

Eine Erklärung für die gleichen bzw. fast gleichen Ergebnisse bei beiden Kollektiven dürfte darin liegen, daß beide Kollektive zahlenmäßig gleich groß sind und die Mhn-Behandlung in Tübingen während der Zeit von 1962 - 1970 in ihren wichtigsten Punkten nicht sehr differierte.

Vergleichsweise größere Unterschiede bei der Gegenüberstellung der ermittelten Auffälligkeiten ergaben sich :

- Bei der Auffälligkeit: öfters krank als Geschwister (8:4)
  Eine Erklärung dafür ist, daß die Kinder des Kollektives 62 - 67 älter sind als die des Kollektives 1967 - 70. Somit bestand eher die Möglichkeit, häufiger krank zu werden.
- Bei der Auffälligkeit: Sprachstörungen (4:15)
  Das auffällig hohe Vorkommen der Sprachstörungen im Kollektiv 1967 - 70 ist wohl darin zu suchen, daß zum Zeitpunkt der Erfragung diese Kinder ca. 3 - 6 Jahre alt waren. In diesem Alter sind Sprachstörungen wie Stammeln und Verzögerung in der Sprachentwicklung einfach häufiger anzutreffen und somit für die Eltern stärker auffallend. Loebell [97] gibt an, daß Stammelfehler mit zunehmendem Alter (von Erst- zu Viert-Klässlern) von 31,4% zu 19,0% abnehmen.
- Bei der Auffälligkeit: Besuch einer Sonderschule (2:0)
  Dieser Unterschied ergibt sich daraus, daß zum Zeitpunkt der Erfragung die Kinder des Kollektives 1967 - 70 einfach noch nicht im schulreifen Alter waren.

C) Diskussion

Es wurden 178 Kinder nachuntersucht, die an der Universitätsfrauenklinik von 1962 bis 1970 wegen einer inkompatiblen Blutgruppenkonstellation der Eltern im Rh- oder ABO-System mit einer Blutaustauschtransfusion therapiert wurden. Dies sind die Geburtsjahrgänge, bei denen noch keine Amniozentese zur Überwachung durchgeführt und keine Anti-D-Gabe zur Verhinderung der Sensibilisierung gegeben wurde. Im ABO-System ist ohnehin keine evtl. Prophylaxe möglich. Somit sollen hier in erster Linie die Behandlungsergebnisse der Austauschtherapie und ihre Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren diskutiert werden. Durch Gegenüberstellung von anamnestischen Daten und der bei der Nachuntersuchung erhobenen Befunde wurden die Zusammenhänge ermittelt, die über einen Behandlungserfolg entscheiden:

Keine Korrelation zwischen perinataler Belastung und Spätfolgen fand sich bei unserem Kollektiv zwischen einer einschlägig belastenden Geburtenanamnese der Mutter (vorausgegangene Aborte oder Totgeburten mit oder ohne bekannten Mhn; lebende Geschwister mit AT wegen Mhn; Antikörpertiter). Da in der uns vorliegenden Literatur die Geburtenanamnese weitgehend unberücksichtigt blieb, ist ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren nicht möglich.

Anders steht es um die Frage des indirekten Serumbilirubins und der Spätprognose, mit der sich Verfasser zahlreicher Arbeiten befaßten. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Kellner et al.[78], Ballowitz[8] und Asperger[3] fand sich bei unserer Nachuntersuchung keine Abhängigkeit zwischen der Höhe des indirekten Bilirubinspiegels und der nachfolgenden Spätschäden. Gegensätzlicher Ansicht sind Preisler, Gronau und Horstmann[126], die den Grad der Hyperbilirubinämie für ausschlaggebend für die weitere Entwicklung der

Mhn-geschädigten Kinder halten. Am ehesten lassen sich unsere Ergebnisse mit denen der neuesten uns vorliegenden Studie von Weber und Schröder[161] von 1973 vergleichen, die bei allen Kindern, deren Serumbilirubin nicht über 30 mg% anstieg, auch unabhängig von der Einwirkdauer, keinen Zusammenhang zwischen Bilirubin und Spätschäden sehen. Ein Serumbilirubinanstieg von über 30 mg% war bei keinem der von uns nachuntersuchten Kinder ermittelt worden.

Ein signifikanter Zusammenhang besteht nach unseren Ergebnissen zwischen schlechter Spätprognose und niedrigem Geburtsgewicht. Als Grenze wählten wir 2 500 g und fanden bei allen Kindern unterhalb dieses Schwellenwertes eine stark ausgeprägte Tendenz zu gehäuft auftretenden Spätfolgen. Mit dieser Aussage können wir die von Issel[71] gefundene Übereinstimmung zwischen niedrigem Geburtsgewicht und schlechter Spätprognose nach fetaler Erythroblastose bestätigen.

In Anlehnung an Mayser[104], sowie Harnack und Fischer[51] ergab sich bei unseren Nachuntersuchungen kein einzelner Parameter aus der Neonatalperiode isoliert aussagekräftig genug für die Spätprognose. Erst die Häufung mehrerer Belastungsfaktoren entscheidet über die zukünftige Entwicklung.

Bezeichnenderweise wirkten sich die allgemeinen Risikofaktoren (operative Entbindung, Apgarwert, geringes Geburtsgewicht, postpartale Anämie) in ihrem Zusammenwirken prognostisch ungünstiger aus als die nur auf den Mhn bezogenen Risiken (z.B. vorbelastete Geschwister, hohes Serum-Bilirubin).

Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß wegen der erhöhten intrauterinen Gefährdung in der Spätschwangerschaft, an unserer Klinik eine frühzeitige Geburtseinleitung

und ggf. operative Beendigung die Methode der Wahl beim Mhn ist.

Wir glauben trotzdem zu der Aussage kommen zu können, daß bei einer optimalen Therapie der fetalen Erythroblastose (Frühaustausch mit ausreichender Erythrozytenzufuhr) die erkrankten Kinder in Bezug auf ihr späteres körperliches und geistiges Gedeihen nicht durch die Grundkrankheit per se als stark belastete Risikokinder einzustufen sind.

Komplikationen durch den Nabelvenenkatheter ergaben sich in unserem Kollektiv nur in einem Fall (Journal Nr. 1578/69). Eine Splenoportographie ergab eine Pfortaderstenose als postthrombotisches Syndrom nach dreimaliger Austauschtransfusion. Angesichts der gesicherten Erfolge einer aktiven Therapie des Mhn und der bedauernswerten Prognose von unbehandelten Kindern erscheint uns das Risiko eines iatrogenen Schadens durch die Austauschtransfusion vertretbar.

D) Tabellen mit Legende

Erläuterung für die Tabellen des Anhangs

Zu: Belastende Geburtenanamnese:
o=keine belast. Geg.anamn.
1=ein Abort
2=zwei und mehrere Aborte
3=eine Totgeb. ohne bekannten Mhn
4=eine Totgeb. wegen Mhn oder pp wegen Mhn verstorb.
5=zwei Totgeb. wegen Mhn, oder 2 Kinderpp weg.Mhn vers.
6=ein lebendes Kind mit AT wegen Mhn
7=zwei lebende Kinder wegen Mhn

Zu: Geburtsmodus:
1=spontan
2=spontan nach medikam. Einleitung
3=Sectio
4=Forceps
5=Vakuum

Zu: Geschl.u. Blutgr.d. Kindes und der Mutter
Beispiel: O B(+) = Geschl. u. Blutgr.d. Kindes
B(-) = nur die Blutgr. d. Mutter

Zu: Dauer d. Ikterus u. Liegedauer d. Katheters:
Neun und mehr Tage

Zu: Cortison:
Es ist die größte Tagesmenge Cortison angegeben, die dann nach einigen Tagen schrittweise reduziert (Ausschleichen) wurde.

Zu: Penicillin:
Beispiele: 4oo=4ooooo IE Penicillin G
2oB=2omg Binotal
4ooC=4ooooo IE Celistin

Zu: Motorische Entwicklung bis ca. 2 Jahre pp:

Zu: Motorische Entwicklung bis ca. 2 Jahre pp
1=unauffällig
2=leicht motorisch retardiert (selbst.Gehen zw.17u.21M)
3=motor. stärker retardiert (selbst.Gehen zw.22u.25Mon.)
4=siehe Besonderheiten

Zu: Zustand d. Kindes bei Entlass. aus d. Frauenklinik:
1=guter Allgemeinzustand
2=Entlassung mit Schaden (siehe Besonderheiten)
3=Verlegung in Kinderklinik

Zu: Zustand des Kindes bei Entlassung aus der Kinderklinik:
1=guter Allgemeinzustand
2=mit Schaden (siehe Besonderheiten)

Zu: Jetztiger Zustand des Kindes:
1=guter Allgemeinzustand, keine Auffälligkeiten
2=auffällig (siehe Besonderheiten)

Zu: Indikation für die At:
1=Rh-Inkompatibilität
2=AB-Inkompatibilität
3=Hyperbilirubinämie ohne Sensibilisierung

Die Percentilenbereiche der jetztigen Größe und des jetztigen Gewichts wurden aus den Wachstumstabellen der Documenta Geigy, 7. Auflage, S 689 entnommen.

Journal Nr. Jahr 19..	Para	belastende Geburt.anamnese	Schw.Dauer	Geburtsmodus	Gesch.u.Blutgr. v.Mutter u.Kind	Gewicht pp	Größe pp	Kopfumf(so-br)	Dir.Coombstest	Bbr.pp	Tag d.max Bbr.	Dauer d.Icterus	Apgar pp	Ausget.Blut insges.(in ml)	Zahl d.AT	Lieged.d.Kathet	Cortison (mg/Tg)	Humanalb.(ml)	Gammaglob.(ml)	Penic.insges. (in Tausend IE)	Dauerinf.(Tge)	Motor.Entwicklg bis ca.2Jahrepp	Hb pp	Züst.d.Kind.bei Entl.aus d.Krkh	Lieged.in d.KK	Zust.d.Kind.bei Entl.aus d.KK	Jetzig.Zustand des Kindes	Percent.bereich d.jetzig.Größe	Percent.bereich d.jetzig.Gew.	Indikation für die AT	Besonderheiten	Maxim.Bbr/Tag
332 1962	3	o	36	2	♂A(+) A(-)	2800	46	32	+	8	4	2	10	1200	2	5	20	-	-	100	-	3	13	1			2	45	20	1	sehr stark mot.retardiert:geistig ret: Trinkschw.Übererregbarkeit,Trinkschw.,Sonderschule,deutl.Entwickl.verzogerug gegenüberd.Geschwistern,	16/4
337pp 1962	2	2	39	2	♀A(+) A(-)	2600	47	30	+	8	2	o	10	600	1	3	-	-	-	50	-	1	13	1	-	-	1	5	15	1	Übererregbarkeit	5/2
412 1962	3	1	39	3	♀A(+) A(-)	3200	48	32	+	4	1	2	10	800	1	3	-	-	-	50	-	1	15	1			1	2,5	10	1	Übererregbarkeit,	4/1
821 1962	2	6	40	1	♀O(+) O(-)	3200	51	31	+	3	2	3	10	700	1	5	-	-	-	150	-	1	13	1			2	75	55	1	Sehschwäche	5/2
1032 1962	5	7	38	2	♀A(+) A(-)	3200	49	32	+	3	4	o	10	800	1	4	-	-	-	150	-	1	15	1			1	45	50	1	2facher Katheterwechsel bei AT	7/4
1415 1962	5	5	38	2	♂O(+) A(-)	3400	51	33	+	11	3	8	9	600	1	4	-	10	-	150	-	1	15	1			1	75	25	1		15/3
1425 1962	6	5	40	2	♀O(+) B(-)	3200	49	32	+	9	3	3	10	700	1	5	-	30	-	150	-	1	13	1			1	2,5	10	1		15/3
1523 1962	4	o	39	2	♀A(+) AB(-)	2 800	47	30	+	9	4	6	10	1300	2	6	25	10	-	150	-	1	8	1			2	25	25	1		15/4
117pp 1963	2	o	38	3	♀A(+) A(-)	2800	49	31	+	7	4	7	10	800	1	5	20	-	-	300	-	2	16	1			1	75	50	1		15/4
272pp 1963	2	o	36	3	♀A(+) O(-)	2200	47	29	+	8	3	3	10	1200	2	7	8	-	-	300	-	1	8	1			2	40	60	1	etwas motorisch retardiert	18/3
388pp 1963	3	o	40	1	♂A(+) A(-)	3200	51	32	+	6	3	5	10	1300	3	5	20	-	-	400	-	4	13	1			2	70	40	1		15/3
425 1963	2	o	40	1	♂B(+) B(-)	3000	49	30	+	13	1	4	10	900	2	2	-	-	-	200	-	3	18	1			2	70	97,5	1	Übererregbarkeit,Trinkschwäche,Sehstörung, schwächer in d.schul.Leistungen als Geschw. Chlorodontie,Wachstums- u.Gewichtszunahmest	13/1
643 1963	2	o	37	1	♂O(+) B(-)	3400	51	32	+	8	3	5	10	700	1	5	-	-	-	--	-	1	18	1			1	65	75	1		15/3
812 1963	2	o	39	3	♂A(+) A(-)	3400	51	33	+	3	2	o	10	1500	2	4	-	-	-	200	-	1	18	1			2	97	95	1	Sehstörung,chron.Anämie	5/2
857 1963	1	o	39	1	♀A(+) O(+)	2600	46	31	(-	11	2	7	10	800	1	5	17	-	-	300	-	1	13	1			1	90	--	2		11/2
925 1963	3	6	37	3	♀A(+) A(-)	3000	45	33	+	10	2	6	10	700	1	3	25	-	-	400	-	1	8	1			1	15	30	1		10/2
1104 1963	5	6	40	1	♀O(+) O(-)	2800	48	31	+	3	3	o	10	400	1	3	22	-	-	800	-	1	18	1			1	25	10	1		8/3
1193 1963	2	o	40	1	♂O(+) O(-)	4000	53	32	+	6	2	2	10	700	1	2	-	-	--	400	-	1	18	1			1	60	60	1		6/2
1316 1963	3	1	41	1	♂A(+) O(+)	2600	49	29	—	12	3	2	10	400	1	4	-	-	-	100	-	1	18	1			1	50	30	1		16/3
1392 1963	4	7	39	2	♂O(+) -	3000	50	30	+	6	3	6	10	1300	2	5	-	20	-	200	-	1	13	1			1	50	35	1		21/3
1555 1963	3	o	38	2	♀A(+) A(-)	2600	48	30	+	7	3	1	10	900	1	x	20	-	-	250	-	1	13	1			2	25	15	1	Trinkschwäche,öfters krank als Geschwister	11/3
1625 1963	2	oo	40	2	♀A(+) A(-)	3000	50	31	+	3	2	o	10	900	1	3	-	-	-	600	-	1	16	1			1	80	50	1		6/2
340 1964	4	6	38	2	♂O(+) A(-)	3400	48	32	+	6	3	4	10	900	1	5	-	-	-	500	-	1	13	1			2	90	90	1	leichte Sprachstörung	15/3
370 1964	2	2	40	2	♀O(+) A(-)	2800	50	31	+	3	1	o	3	400	1	3	-	-	-	200	-	1	18	1			2	97,5	80	1	Übererregbarkeit,leichte Sprachstörung	3/1
562 1964	3	o	37	1	♀A(+) A(-)	2600	48	32	+	10	7	9	10	600	1	7	20	-	-	300	-	1	8	1			1	60	45	1		20/7

Journal Nr. Jahr 19..	rara	Belastende Geburtsanamnese	Schw.Dauer	Geburtsmodus	Gesch.u.Blutgr. v.Mutter u.Kind	Gewicht pp	Größe pp	Kopfumf.so-brl	Dir.Coombstest	Sbr.pp	Tag d.max.Sbr.	Dauer d.Ictterus	Apgar pp	Ausgef.Blut insges.(in ml)	Zahl d.AT	Lieged.d.Kathet	Cortison (mg/m)	Humanalb. ml)	Gammaglob.ml	Penic.insges. (in Tausend IE)	Dauerinf.(Tge)	Motor.entwicklg bis ca.2Jahren	Hb pp	Zust.d.Kind.bei Entl.aus d.KK	Lieged.in KK	Zust.d.Kind.bei Entl.aus d.KK	Jetziger Zust. des Findes	Percent.bereich d.jetzig.Größe	Percent.bereich d.jetzig.Gew.	Indikation für die AT	Besonderheiten	max.Sbr/Tag
582 1964	3	o	40	5	♀A(+) O(-)	3000	49	30	-	6	4	5	10	600	1	4	-	7	-	300	-	1	16	1			1	40	60	2		20/4
683 1964	5	5	35	2	♀A(+) A(-)	2200	44	30	+	10	3	9	10	1400	3	6	-	2	-	250	-	1	8	1			1	50	20	1	AT-Zwischenfall:akut.Atemstillstand u.Tachycardie ,Absinken d.Körpertemperatur	25/3
759 1964	4	o	40	1	♂O(+) O(-)	2400	46	29	+	14	2	9	10	1400	3	5	5	-	-	300	-	1	11	1			1	45	50	1	Nabelschnur ist gelb u.ein Mal um d.Hals	18/2
766 1964	2	o	40	1	♀A(+) A(-)	2800	47	32	+	4	2	3	10	500	1	3	-	-	-	250	-	1	18	1			1	5	5	1		10/2
773 1964	7	6	37	3	♂B(+) B(-)	3000	48	33	+	16	3	6	10	1000	2	4	-	-	-	400	-	2	-	1			2	40	60	1	gelbe Nabelschnur,Leistungen in d. Schule schlecht,	24/3
804 1964	6	7	37	1	♂A(+) A(-)	3000	49	31	+	5	4	8	10	1100	2	8	-	7	-	350	-	1	15	1			1	20	30	1	AT-Zwischenfall:Abbruch d.AT,da Kind zunehmend unruhiger wurde,ein gespanntes Abdomen u.eine hypertone Muskulatur zeigte.	21/4
1100 1964	6	6	38	1	♂A(+) A(-)	3600	53	34	+	8	3	5	10	2200	3	7	7	20	-	450	-	1	16	1			1	60	55	1	AT-Zwischenfall:Cyanose,Augenverdrehen, Blässe,Herz-u.Tonusalteration	20/3
1228 1964	3	4	36	3	♀A(+) A(-)	2600	44	30	+	9	4	3	10	1500	2	5	3	7	-	200	-	1	14	1			1	30	15	1		20/4
971 1964	4	6	41	1	♀O(+) A(-)	3200	51	31	+	7	2	3	10	600	1	5	-	-	-	150	-	2	14	1			1	60	80	1		10/2
115pp 1965	3	1	38	2	♀A(+) A(-)	2800	49	31	+	2	3	o	8	700	1	6	-	-	-	300	-	1	18	1			1	10	20	1		8/3
164pp 1965	2	o	36	3	♂A(+) O(-)	3400	49	34	+	-	2	o	9	700	1	3	-	-	-	300	-	1	15	1			1	50	50	1	Übererregbarkeit,3Fieberkrampfanfälle, Neurolog.u.EEG unauffällig,	6/2
280 1965	4	5	37	2	♂O(+) O(-)	3000	48	33	+	11	3	5	7	1300	2	5	10	20	-	600	-	1	12	1			1	50	50	1		24/3
227 1965	1	2	40	1	♂A(+) O(+)	3000	48	31	-	3	3	6	10	700	1	6	7	-	-	300	-	1	-	1			2	75	80	3	Schlafstörung,Kurunkulose,vergr.Leber, 1Krampfanfall(d.Mus bed.)neurolog.unauffällig,	25/3
380pp 1965	1	o	37	3	♂O(+) A(-)	2800	48	32	+	5	3	9	7	800	1	3	5	-	-	600	2	1	16	1			1	97,5	75	1	Übererregbarkeit,Schlafstörung	16/3
682 1965	5	o	38	2	♂O(+) O(-)	3400	50	32	+	-	2	4	10	700	1	3	10	20	-	300	3	1	16	1			1	97,5	75	1		14/2
759 1965	2	o	37	2	♂O(+) O(-)	3200	48	31	+	8	5	3	10	700	1	3	10	-	-	450	2	1	18	1			1	75	70	1		19/5
869 1965	2	o	40	2	♂A(+) A(-)	4000	53	35	+	5	2	2	10	500	1	2	3	-	-	300	2	2	15	1			1	70	80	1	Anämie in d.ersten 18 Lebensmonaten	10/2
882 1965	3	o	42	1	♀A(+) A(-)	2800	48	32	+	6	2	3	10	700	1	3	6	-	-	300	2	1	18	1			1	25	30	1	im Säuglingsalter deutl.Gewichtszunahmestorungen geg.d.Ge schwistern	8/2
891 1965	2	o	38	1	♂A(-) O(+)	3000	47	33	+	8	4	4	10	500	1	5	7	-	-	300	5	1	15	1			2	-	-	2	3 Krampfanfälle, Diagnose d.KK-Tübingen nach mehrfacheh EEG-Verlaufskontrollen:Oligoepilepsie,u.synkopalen Anfällen	17/4
939 1965	2	o	41	2	♀B(+) A(-)	3600	52	32	+	4	2	o	9	700	1	3	7	-	-	270	2	1	18	1			1	90	50	1		7/2
1213 1965	4	5	35	3	♂O(+) O(+)	2200	46	30	+	6	5	8	10	900	2	4	7	-	5	1100	3	1	9	1			1	25	75	1		13/5
1247 1965	6		40	1	♂A(+) O(+)	3400	53	32	+	11	2	4	10	1300	2	4	7	10	-	200	4	1	18	1			1	65	75	2		11/2
1343 1965	4		38	2	♀O(+) O(-)	2600	47	31	+	7	4	4	10	1800	2	6	10	9	-	300	6	1	14	1			1	45	40	1		22/4
1580 1965	2	o	36	2	♀A(+) B(-)	3200	49	32	+	4	4	9	10	700	1	5	7	10	-	1000	5	1	14	1			1	50	10	1	Trinkschwäche,Appetit schlecht,deutliche Entwicklungsverzögerung u.öfters krank im Vergleich zu d.Geschwistern,sehr gute Leistungen in d.Schule	18/4

Journal Nr. Jahr 19..	Para	belastende Geburt/Anamnese	Schw. Dauer	Geburtsmodus	Gesch. u. Blutgr. v. Mutter u. Kind	Gewicht pp	Größe pp	Kopfumfang/Brust	Dir. Coombstest	Br. FP	Tag d. max. Bbr.	Dauer d. Icterus	Apgar pp	Ausgef. Blut insges. (in ml)	Zahl d. AT	Lieged. d. Kathe.	Cortison (mg/Tg	Humanalbu. (ml)	Gammaglob. (ml)	Penic. insges. in Tausend IE	Dauerinf. (Tge)	Motor. Entwicklg bis ca. 2 Jahre pp	Hb pp	Zust. d. Kind. bei Entl. aus d. Erkl	Lieged. in KK	Zust. d. Kind. bei Entl. aus d. KK	Jetziger Zust. des Kindes	Percent. bereich d. jetzig. Größe	Percent. bereich d. jetzigen Gew.	Indikation für die AT	Besonderheiten	max. Bbr./Tag
1818 1965	2	n	37	2	♂U(+) O(-)	3200	49	32	+	6	α	9	10	700	1	6	15	10	-	400B	3	1	18	1			2	45	50	1	deutliche Entwicklungsverzögerung gegenüber den Geschwistern, Fachtuma u. Gew. zunahmestörung, Schlafstörung, öfter krank u. schwächer in d. Schule als Geschw.,	20/8
88 1966	3	o	37	2	♂A(+) A(+)	3000	48	31	+	9	3	8	10	1300	2	6	17	10	-	800B	6	1	12	1			1	90	90	1	Leichter Hydrops, im Säuglingsalter deutl. Entwicklungsverzögerung gegenüber d. Geschw. Übererregbarkeit	19/3
229 1966	1	o	30	1	♂A(+) O(+)	1600	44	28	-	2	6	4	7	400	1	9	5	5	-	320B	9	1	-	1			1	90	90	3	Blutiges Fruchtwasser,	19/6
279 pp 1966	1	o	37	2	♂A(+) A(+)	2800	48	31	+	2	3	4	10	600	1	3	-	-	-	300B	3	1	18	1			1	90	75	1		7/3
534 1966	2	o	36	2	♂O(+) A(-)	2800	49	31	+	9	5	7	8	1800	3	9	7	18	2	800B	8	1	9	1			1	50	50	1		21/5
548 1966	2	3	37	2	♂O(+) O(-)	2600	48	31	+	8	6	4	10	1300	2	7	7	8	-	700B	7	1	9	1			1	90	90	1		18/6
618 pp 1966	5	o	37	2	♀O(+) A(-)	3000	48	33	+	2	6	7	10	1000	2	8	-	10	-	400B	7	1	16	1			1	25	15	1	Im Säuglingsalter Gewichtszunahmestörungen	21/6
656 1966	2	o	37	3	♀O(+) O(-)	2400	44	29	+	2	4	5	1	600	1	3	7	-	-	300B	3	3	13	1			2	2,5	20	1	Konnte erst mit 22 Monaten selbst. Gehen	14/4
687 1966	4	o	39	2	♀A(+) A(-)	3000	48	32	+	2	2	o	9	600	1	2	7	-	-	600B	5	1	-	1			1	65	75	1	Wiederkrampf, chronische Anämie Schlafstörungen	6/2
967 1966	2	o	37	3	♂O(+) O(-)	2200	44	30	+	2	4	o	10	400	1	3	-	-	-	200B	2	2	17	1			1	90	60	1	Grün-gelbes Fruchtwasser, 1 Krampfanfall, im Säuglingsalter deutl. Entwicklungsstör. geg. Geschw., Trinkschwäche, Übererregbarkeit Schlafstörung, mehrfach Furunkulose	8/4
1052 1966	5	o	36	2	♂O(+) O(-)	3400	51	33	+	6	3	8	10	1300	2	5	-	10	-	200B	5	1	13	1			1	20	97,5	1		18/3
1552 1966	3	2	37	1	♂A(+) O(+)	3000	49	30	-	2	5	8	10	700	1	7	-	10	-	150B	3	1	-	1			1	85	97,5	2		27/5
1621 1966	2	o	37	2	♂A(+) A(-)	2800	47	32	+	4	4	7	9	600	1	4	-	-	-	450B	3	1	12	1			1	70	50	1	Schlafstörung	10/4
1625 1966	3	o	38	2	♀A(+) A(-)	2800	48	--	+	10	3	9	9	1300	3	4	10	10	-	700B	4	1	-	3	25	1	2	70	50	1	Hb pp 5,6, bei 2. AT Abbruch wegen unwegbarkeit d. Nabelvenenkath., 2 u. 3. AT über ven. femoralis Retard. d. Sprache bis zum 3. Lebensj., Leistungen in d. Schule sind gut	24/3
1671 1966	4	o	37	3	♂O(+) A(-)	2800	48	--	+	6	4	7	2	1300	3	7	-	10	-	120B	6	1	12	1			1	20	60	1	Krampfanfälle (unklarer Genese) Placenta praevia marginalis, im Säugl. alter deutl. Entwicklungsstör. geg. d. Geschwistern, Trinkschwäche	16/2
1813 1966	3	6	36	2	♀O(+) O(-)	2800	48	32	+	2	7	7	10	600	1	3	-	-	-	180B	6	1	18	1			1	30	25	1		19/7
26 1967	7	2	36	3	♀O(+) O(-)	3000	48	34	+	2	3	4	2	400	1	3	-	-	-	750B	3	1	16	1			1	90	50	1	Trinkschw., öfters krank als d. Geschw., Schlafstörung	7/3
111 1967	2	o	36	1	♂AB(+) B(+)	2000	45	29	-	2	6	6	8	500	1	4	-	-	-	400B	5	1	14	1			1	50	25	3		21/6
212 1967	3	o	37	2	♀B(+) B(-)	3600	51	--	+	4	1	o	10	400	1	3	-	-	-	450B	3	1	15	1			1	90	50	1		4/1
256 1967	3	o	39	2	♂A(+) A(-)	3200	51	--	+	13	3	7	10	1100	2	3	-	-	-	600B	4	1	12	1			1	-	-	1	Sprachstörung, purpura schönlein Henoch	17/3
360 1967	2	o	38	2	♂A(+) A(-)	2800	48	30	+	2	3	2	10	600	1	3	-	-	-	300B	2	1	18	1			1	10	10	1		3/3

Journal Nr. Jahr 19..	Para	Geleistende Geb.anamnese	Schwang.dauer	Geburtsmodus	Gesch.u.Blutgr. v.Kind u.Mutter	Gewicht pp	Größe pp	Kopfumfang pp	Dir.Coombstest	Bbr.pp	Dauer d.max.Bbr.	Dauer d.Icterus	Apgar pp	Ausgef.Blut insges.(in ml)	Zahld.d.T	Liegd.d.Kathet	Cortison mg/Tg	Humanalb.(ml)	Gammagl.(ml)	Penic.insges. in Tausend IE	Dauerinf.Tge	Motor.entwickig bis ca.2Jahre	Hb pp	Zustand d.Kl.bei Entl.aus d.Frkl	Liegd.in KK	Zust.d.Kindesbe Entl.aus d.KK	Jetziger Zust. des Kindes	Percent.bereich d.jetzig.Größe	Percent.bereich d.jetzigen Gew.	Indikation für die AT	Besonderheiten	maxim.Bbr./Tag
371 1967	2	o	4o	1	♂O(+) B(-)	3200	5o	34	+	4	4	8	1o	6oo	1	3	-	-	-	45oB	3	1	18	1			1	75	4o	1	Gewichtszunahmestörung,Trinkschwäche,Übererregbarkeit,Schlafstörung,	11/4
387pp 1967	4	6	37	2	♀A(+) A(-)	2400	45	-	+	7	3	4	4	2ooo	3	5	-	2o	-	1565B	7	1	8	1			1	25	1o	1	Trinkschwäche,	2o/3
444 1967	4	4	37	2	♂O(+) O(-)	3400	5o	32	+	6	3	9	5	22oo	4	7	1o	55	-	75oB	5	2	12	1			1	9o	5o	1	mit 19Monatenerst selbständig Gehen	23/3
482 1967	2	o	37	2	♂A(+) A(-)	3600	48	31	+	5	4	6	1o	7oo	1	6	-	-	-	5ooC	5	1	16	1			1	25	25	1	Chlorodontie	14/4
5o9 1967	1	o	34	1	♂O(+) O(-)	2400	45	32	-	2	7	6	2	6oo	1	3	15	13	-	3ooB	3	1	15	1			1	15	15	3	Trinkschwäche,Übererregbarkeit,Schlafstörg.	23/7
529 1967	4	o	4o	1	♀A(+) O(+)	3200	52	31	+	2o	4	7	1o	7oo	1	6	15	5	-	3ooB	2	1	18	1			1	6o	7o	2		2o/4
542 1967	2	o	37	1	♀O(+) A(-)	2600	47	29	+	11	3	5	1o	17oo	3	5	-	1o	-	55oB	5	1	8	1			2	25	1o	1	insges.1o Krampfanfälle	2o/5
6oo 1967	2	6	4o	1	♀A(+) O(+)	3800	52	32	-	21	3	8	1o	7oo	1	6	-	3o	-	6ooB	3	1	18	1			1	5o	5o	2		21/3
622pp 1967	2	o	37	2	♀A(+) A(-)	2800	49	32	+	2	5	4	1o	4oo	1	5	-	-	-	1o5oC 25oB	4	1	18	1			1	2,5	6o	1	Kurzsichtigkeit,Übererregbarkeit	24/5
625 1967	2	o	37	2	♀AB(+) AB(-)	2200	44	36	+	11	5	9	1o	11oo	2	6	12	1o	-	5ooB	5	1	15	1			1	1o	5o	1		21/5
636pp 1967	2	o	38	2	♀B(+) B(-)	2600	48	31	+	9	3	5	1o	12oo	2	5	-	1o	-	2ooC 45oB	3	1	16	1			2	9o	6o	1	chron.Milchschorf,rezidivierende Bronchitis	2o/3
653 1967	2	o	38	1	♂A(+) A(-)	3600	5o	33	+	2	4	9	1o	6oo	1	7	-	2o	-	12ooB	6	1	18	1			2	97,5	9o	1	öfters krank als Geschwister	2o/4
715pp 1967	1	o	4o	1	♂A(+) O(+)	3600	5o	35	-	2o	4	3	1o	9oo	2	5	-	2o	-	3ooC 35oB	3	1	8	1			1	7o	9o	2		25/4
741 1967	4	2	36	2	♀A(+) A(-)	2400	47	29	+	14	2	8	1o	7oo	1	3	-	-	-	6ooB	6	1	8	3	4	1	1	9o	9o	1		11/2
815 1967	2	o	37	2	♀O(+) A(-)	2600	47	28	+	2	7	9	1o	9oo	2	6	15	3o	-	135oB	11	1	16	1			1	75	5o	1	Trinkschwäche,	24/7
918 1967	4	1	37	2	♀AB(+) AB(-)	3400	49	32	+	14	2	9	1o	13oo	2	5	-	3,5	-	6ooB	4	1	14	3	4	2	2	75	7o	1	chron.hypochrome Anämie,Leber 2 QF vergrößt.	14/2
1oo8 1967	5	o	39	2	♀B(+) B(-)	4ooo	52	33	+	21	2	7	1o	15oo	3	6	1o	5	-	69oB 3ooC	6	2	12	1			1	8 o	75	1		24/2
1o31 1967	5	5	34	1	♂A(+) A(-)	2600	4o	31	+	12	3	4	5	4oo	1	3	12	15	-	2ooB	3	2	17	3	12		2	75	9o	1	starke Schwerhörigkeit daher sehr verzögerte Schsprachentwicklung,infolge d.Innenohrschadens Gleichgewichtsstörungen.Pat.ist neurologisch op	8/3
1o73 1967	5	o	37	2	♀O(+) O(-)	3ooo	48	32	+	15	5	5	1o	7oo	1	7	2	3o	-	5ooB 12ooC	6	1	8	1			1	45	8o	1		18/5
1196 1967	2	o	3e	2	♀O(+) B(-)	3ooo	47	3o	+	2	6	8	1o	4oo	1	5	17	-	-	6ooB 12ooC	6	1	16	1			1	75	5o	1	geleg.Schlafstörugen	2o/6
1215 1967	2	o	37	2	♂A(+) A(-)	32oo	4e	33	+	2	6	6	1o	6oo	1	5	-	-	-	6ooB 15oC	4	1	17	1			1	4o	75	1		1o/6
1404 1967	4	4	36	2	♀A(+) A(-)	3ooo	5o	32	+	5	5	9	1o	6oo	1	9	2o	1o	-	35oB 2ooC	9	1	14	1			1	25	5o	1		19/5
1614 1967	3	1	37	2	♀AB(+) A(-)	2600	49	29	+	11	5	6	1o	4oo	1	6	-	1o	-	57oB 6ooC	3	1	16	1			1	6o	5o	1		21/5
1656 1967	2	o	38	2	♀AB(+) AB(-)	22oo	49	29	+	16	3	9	2	13oo	3	6	-	4o	-	5ooB 9ooC	6	1	8	3	4o	2	2	5o	5o	1	2 Wochen ppstat.in KK,dort mehrer Krampfanfälle,Dysdiadochokinese,Schwerhörigkeit li,da Serotympanon.Jetziger Zustand:Übererregbarkeit,Schlafstörung	21/3

Journal Nr. Jahr 19..	Para	Belastende Geburtenanamne.	Schw.Dauer	Geburtsmodus	Gesch.u.Blutgr. v.Kind u.Mutter	Gewicht pp	Größe pp	Kopfumf(so-br)	Dir.Coombstest	Bbr.pp	Tag d.max.Bbr.	Dauer d. Icter.	Apgar pp	Ausget.Blut insges.(in ml)	Zahl d.AT	Lieged.d.Kathet.	Cortison(mg/Tg)	Humanalb.(ml)	Gammaglob.(ml)	Penic.insges. (in Tausend IE)	Dauerinf.(Tge)	Motor.Entwicklg. bis ca.2.Jahre pp	Hb pp	Zust.d.Kind.bei Entl.aus d.Frkl.	Lieged.in d.KK	Zust.d.Kind.bei Entl.aus d.KK	Jetziger Zust. des Kindes	Percent.bereich d.jetzig.Größe	Percent.bereich d.jetzig.Gewicht	Indikation für die AT	Besonderheiten	max.Bbr/Tag
1661 1967	2	0	37	2	♀0(+) 0(-)	2400	47	31	+	5	6	9	10	900	2	5	15	10	-	450B 1,2MC	7	1	17	1			1	30	25	1	1970 ein Krampfanfall(mit einer fieberhaften Erkrankung verbunden)	20/6
1767 1967	3	0	40	1	♂A(+) A(-)	2800	50	31	+	4	4	8	10	600	1	3	-	-	-	300B	3	1	8	1			1	20	35	1	Trinkschwäche,Übererregbarkeit,Schlafstörung,	6/4
1781 1967	4	6	37	2	♀0(+) 0(-)	2600	47	32	+	2	3	9	10	1000	3	6	15	20	-	850B 1800C	7	1	15	1			1	80	80	1		21/3
1849 1967	3	2	33	1	♀0(-) 0(-)	2800	48	30	-	2	4	6	10	500	1	2	-	-	-	320B	2	1	18	1			1	20	25	3		20/4
1851 1967	2	0	37	2	♂A(+) 0(-)	2800	48	32	+	7	3	3	10	700	1	5	-	-	-	-	4	1	8	1			1	25	25	1	öfter krank als d.Geschwister,Chlorodontie	12/3
1884 1967	4	2	39	2	♂0(+) 0(-)	2800	48	31	+	2	4	5	10	600	1	3	-	-	-	500B	4	2	18	1			2	-	-	1	Übererregbarkeit,Schlafstörung,Sprachstörung(spricht teilw.wie ein 5-Jähriger	4/4
11 1968	2	0	38	1	♀A(+) A(-)	3200	49	32	+	9	5	6	10	1100	2	8	-	15	-	1500C 950B	5	1	16	1			1	90	75	1		22/5
49 1968	2	0	40	1	♀0(+) 0(-)	2800	46	32	+	14	2	7	10	1000	2	4	-	10	-	500B	4	2	8	1			1	50	50	1	leichte Entwicklungsstörung im Vergleich zu den Geschwistern	13/4
78pp 1968	4	3	37	3	♀B(+) B(-)	1600	44	28	+	2	3	9	8	400	1	5	-	-	-	160B	4	1	8	1			1	50	25	1	Plazentarinsuffiziens,	6/3
137pp 1968	2	1	36	2	♀A(+) A(-)	3000	49	32	+	4	4	8	10	400	1	6	15	-	-	650B 200C	6	1	16	1			1	60	25	1	1969 Meningitis	14/4
161 1968	1	0	41	1	♂0(+) 0(+)	3800	53	32	-	2	5	7	7	600	1	3	20	-	-	400B	2	1	-	1			1	25	50	3	Fieberkrampf infolge einer angina pectoris	20/5
200 1968	5	1	38	x	♀A(+) A(-)	2600	47	32	+	5	3	5	6	700	1	4	-	-	-	260B 1000C	3	1	18	1			1	25	75	1	Sprachstörung,	6/3
205pp 1968	2	0	38	1	♀B(+) 0(+)	3200	50	30	-	2	3	4	10	400	1	5	-	10	-	300B 150C	3	1	-	1			1	70	55	2		20/3
223pp 1968	2	0	37	2	♂B(+) A(-)	2800	49	32	+	7	5	6	10	1200	3	8	-	-	-	900B 1000C	9	1	16	1			1	45	50	1		19/5
223 1968	2	0	38	3	♂0(+) 0(+)	5000	53	35	-	2	4	6	3	700	1	5	20	10	-	550B 3000C	5	1	-	1			1	-	-	3	Sectio nach erfolgloser vaginaler Entbindung (Vakuum-u.Forcepsversuch)	20/4
233pp 1968	2	2	40	1	♂A(+) B(+)	3200	50	32	-	2	6	9	10	700	2	7	10	15	1,6	200B	5	1	18	1			1	97,5	75	2	bei Dauerinfusion 2.AT am6. Tag 2facher Katheterwechsel wegen Thrombosierung	23/6
268 1968	2	2	37	3	♂0(+) 0(-)	3000	48	33	+	8	3	4	10	600	1	4	-	-	-	280B	3	1	16	1			1	75	50	1		6/3
280 1968	2	0	38	2	♂0(+) 0(-)	2800	48	31	+	10	4	9	10	1000	2	6	15	10	-	800B 800C	5	1	13	1			1	50	50	1		17/4
288 1968	6	0	39	2	♂A(+) A(-)	2800	48	30	+	21	5	5	10	600	1	5	-	20	-	260B	3	1	18	1			1	25	75	1		7/5
307pp 1968	4	0	37	2	♀B(+) B(-)	4000	52	34	+	2	4	0	10	500	1	4	-	-	-	250B	3	1	16	1			1	97,5	75	1		11/4
315pp 1968	2	3	31	1	♂A(-) A(-)	1800	42	26	-	2	6	9	3	500	1	6	10	5	-	60B 300C	8	1	12	1			1	75	50	3	Spontanfrühgeburt in d.31.Woche,Trinkschwäche,Übererregbarkeit	20/6
362pp 1968	4	4	37	2	♀A(+) A(-)	3000	48	32	+	10	4	5	9	1200	3	5	-	-	-	1100B 220C	4	1	11	1			1	50	50	1		16/4
470 1968	2	0	39	2	♀0(+) 0(-)	3400	48	33	+	2	8	9	10	400	1	4	20	-	-	250B 100C	3	1	18	1			1	97	90	1	Furunkulose im 3.u.4.Lebensjahr,	16/8
505 1968	2	0	37	3	♂A(+) A(-)	2800	50	33	+	8	4	6	10	1400	2	7	-	10	-	500B 800C	6	1	15	1			1	90	50	1	-	23/4
596pp 1968	4	6	36	1	♀A(+) A(-)	2600	47	30	+	6	6	6	10	700	1	5	-	10	-	250B	3	1	14	1			1	20	25	1	Wachstums-u.Gewichtszunahmestörungen, häufiger krank als Geschwister	17/6
627pp 1968	1	0	33	1	♀0(+) A(+)	1800	44	29	-	7	5	5	10	400	1	3	17	-	-	300B 300C	3	1	18	1			1	80	50	3	Spontanfrühgeburt,Übererregbarkeit,Schlafstörung	18/5

Journal Nr. / Jahr 19..	Para	Bestehende Gravidanese	Schw. Dauer	Geburtsmodus	Geschl.u.Blutgr. v.Kind u.Mutter	Gewicht pp	Größe pp	Kopfumf. so-br/ Dir.Coombstest	Bbr.pp	Tag d.max.Bbr	Dauer d.icterus	Apgar pp	Ausgef.Blut insges.(in ml)	Zahl der AT	Liegedd.Katheter	Cortison.mg/Tg	Humanalb.(ml)	Gammaglob.(ml)	Penic.insgesamt in Tausend iE	Dauerinf.(Tage)	Motor.Entwicklg bis ca.2Jahrepp	Hb pp	Zust.d.Kind.bei entl.aus d.Frkl	Liegedauer in d.KK	Zust.d.Kind.bei entl.aus d.KK	Jetziger Zust. d.Kindes	Percent.bereich d.jetzig.Größe	Percent.bereich d.jetzig.Gew.	Indikation für die AT	Besonderheiten	Max.Bbr./Tag
690	4	0	38	2	♀A(+) A(-)	2800	47	33	+	6	6	9	4	600	2	5	15	20	-	450 E 500 C	8	2	15	1			2	90	90	1	In d.ersten 4Monaten war d.Pat.gegenüber d Geschwistern in d.Entwicklg.wesentlich verzögert.Wegen Gaumenspalte Trinkschw.u.Spr. störung.	21/4
1968																															
755	2	0	40	2	♀O(+) O(-)	3000	47	32	+	8	4	7	8	900	2	4	-	5	-	250 E	3	1	16	1			1	50	50	1		6/4
1968																															
833	2	0	38	2	♂O(+) O(-)	3200	48	32	+	4	5	9	10	400	1	3	-	-	1	250 E	3	1	18	1			1	90	90	1		20/5
1968																															
879	4	0	39	1	♀B(+) B(-)	3 400	49	31	+	8	3	5	10	400	1	4	-	-	-	180 E 120 C	3	1	16	1			1	97,5	98	1		13/3
1968																															
907	6	7	40	2	♂B(+) AB(-)	3000	50	32	+	10	3	3	10	500	1	4	-	-	1	200 E 100 C	3	1	14	1			1	97,5	90	1		13/3
1968																															
952	3	1	38	2	♂A(+) A(-)	3000	49	32	+	10	5	8	10	900	2	5	-	6	-	990 E 450 C	4	1	18	1			1	70	75	1		8/5
1968																															
970	3	0	40	5	♂A(+) A(+)	4000	53	35	-	2	4	8	10	500	1	3	-	5	-	400 E 240 C	2	1	-	1			1	20	25	2	Trinkschwäche	20/4
1968																															
1009	2	0	36	1	♂O(+) O(-)	2400	46	30	+	7	5	9	10	800	2	2	-	-	-	750 E 900 C	3	1	18	1			1	75	25	1	Sprachstörung	16/5
1968																															
1144	4	2	37	2	♂A(+) A(-)	3000	48	29	+	4	4	7	10	700	1	5	-	-	-	250 E	5	1	16	1			1	90	75	1		10/4
1968																															
1328	3	3	38	1	♀B(+) B(-)	2400	47	28	+	8	4	8	6	400	1	4	-	-	-	380 E 900 C	3	1	18	1			1	70	50	1	Die Mutter hatte während d.Schwangerschaft (ab 36.Schw.woche) eine intrahepatische Cholostase.	17/4
1968																															
1359	3	0	40	3	♂A(-) O(+)	3800	51	37	-	-	3	7	5	500	1	4	6	10	-	500 E 200 C	4	1	18	1			1	70	50	2	Placenta praevia	20/3
1968																															
1437	2	0	38	2	♂O(+) A(-)	3400	50	32	+	7	2	5	10	900	2	3	-	10	-	990 E 700 C	5	1	18	1			1	60	50	1	---	17/2
1968																															
1485	3	6	37	2	♂O(+) O(-)	3200	49	32	+	6	3	7	9	1200	2	3	-	-	-	980 E 750 C	5	1	18	1			1	70	97,5	1	1970 Hilusdrüsentuberkulose(Mutter hatte Lu-tuberkulose)	16/3
1968																															
1564	1	0	39	1	♂B(-) A(+)	3200	49	31	-	8	4	5	8	700	2	3	-	-	-	900 E 600 C	4	1	16	1			1	10	75	2	3-maliger Katheterwechsel,öfters Hautausschlag	24/4
1968																															
1587	2	2	39	1	♀A(-) O(-)	3600	50	33	-	2	6	7	10	900	2	3	-	20	-	360 E 600 C	3	1	18	1			2	60	75	2	Übererregbarkeit,leichte Trinkschwäche, weitsichtig,chron.Anämie,öfters Hautausschlag,Furunkulose,häufig mittelohrentzünd.	17/6
1968																															
1601	2	0	37	5	♂B(+) AB(-)	2600	46	31	+	10	4	7	8	1100	2	5	-	-	-	440 E	4	2	16	2	1o	1	2	50	50	1	häufige Thrombosierug d.Katheters,nach 4-maligemK-aechsel Überweisung in Kinderklin.	15/3
1968																															deutl.Entwicklungsverzög.gegenüber d.Gesch. Sprachstörung,Mundsoor,
1637	3	5	31	1	♂O(+) O(-)	2000	44	--	+	4	3	1	4	400	1	6	-	-	-	---	-	3	18	2	4o	2	2	90	75	1	Zwillingsgeb.31.Schw.woche,Abbruch bei 1.AT da Apnoe u.Krämpfe,2.ATin KK,dort Entwick-	6/3
1968																															einer starken Anämie(Hb 6g%),Beobachtgsfall
1650(I)	4	0	37	2	♀O(+) O(-)	2200	45	31	+	4	4	3	10	500	1	3	-	-	-	500 E 1200 C	4	1	16	1			1	50	50	1	1.Zwilling	7/4
1968																															
1950(II)	4	0	37	2	♀O(+) O(-)	2400	48	--	+	5	4	2	10	500	1	5	-	-	-	500 E 1200 C	4	1	18	1			1	60	50	1	2.Zwilling	12/4
1968																															
1745	4	0	37	2	♀A(+) A(-)	3200	46	33	+	4	5	7	10	800	1	3	-	-	-	250 E 100 C	3	1	18	1			1	60	50	1		13/5
1968																															
12pp	3	0	36	3	♀A(+) A(-)	2600	48	31	+	6	6	8	10	800	2	3	12	-	-	200 E	2	1	16	1			1	90	80	1		19/6
1969																															
97	2	0	37	2	♀A(+) A(-)	2800	46	31	+	9	3	7	10	2000	3	6	-	-	-	760 E	3	1	17	1			2	2,5	65	1	Tic nerveuse d.re.Auges,Sprachstörung	16/3
1969																															
134	3	0	37	2	♀A(+) A(-)	2000	44	28	+	8	3	7	10	900	2	7	-	-	-	600 E 900 C	4	1	17	1			1	25	25	1		13/3
1969																															

Journal Nr. Jahr 19..	180 1969	183 1969	295 1969	238 1969	257pp 1969	303pp 1969	468 1969	794 1969	508 1969	514 1969	518 1969	998 1969	1168 1969	1348 1969	1522 1969	1578 1969	1590 1969	1597 1969	81pp 1970	128 1970	136pp 1970	140pp 1970	338 1970
Para	3	3	2	4	3	4	2	3	4	4	2	5	2	7	3	2	4	2	3	3	3	3	3
Belastende Geburt.anamnese	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	3	4	0	6	6	1	0	0	0	0	0	3	0
Schw.Dauer	39	39	38	36	39	36	37	40	38	38	39	39	38	37	42	36	37	38	41	39	38	37	37
Geburtsmodus	2	1	2	1	2	2	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	3	1	1	2	1	5	2
Gesch.u.Blutgr. v.Kind u.Mutter	♀A(+) A(-)	♀A(+) O(-)	♂A(-) A(+)	♂A(+) A(-)	♀A(+) A(-)	♂O(+) O(-)	♂O(+) A(-)	♀A(+) O(+)	♀A(+) A(-)	♂A(+) O(+)	♂O(+) O(-)	♀B(+) AB(-)	♂A(+) B(+)	♂A(+) A(-)	♂A(+) O(+)	♂A(+) A(-)	♂O(+) O(-)	♀O(+) A(-)	♂A(+) A(-)	♂O(+) A(-)	♂A(+) A(+)	♀O(+) A(-)	♀A(+) A(-)
Gewicht pp	3600	3000	3600	2400	2400	3200	2 200	3200	2600	2800	3600	3400	2400	2800	3000	2200	2600	2200	3600	3000	3400	3000	2800
Größe pp	53	51	51	46	47	49	45	49	47	49	52	52	49	48	50	44	47	44	51	50	50	49	49
Kopfumf(so-br)	34	32	33	30	30	32	29	33	30	30	33	33	30	32	31	30	32	27	32	32	34	34	32
Dir.Coombstest	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Bbr.pp	11	12	16	7	6	6	13	3	9	8	2	4	3	5	9	8	4	10	2	5	5	4	4
Tag d.max,Bbr.	3	2	4	4	5	4	2	3	3	2	3	4	4	5	3	3	6	4	2	3	3	6	3
Dauer d.Icterus	9	2	7	9	9	7	7	4	7	4	3	4	3	3	5	9	6	4	0	6	4	9	4
Apgar pp	7	10	6	10	6	10	7	10	9	10	8	10	10	10	6	10	10	10	10	10	10	1	10
Ausget.Blutmeng insges.(in ml)	1300	400	500	1400	700	1300	2000	900	1000	400	1100	800	500	600	500	1800	600	1500	400	700	1200	600	600
Zahl d. AT	3	1	1	3	1	2	3	2	2	1	2	1	1	1	1	3	1	3	1	1	2	1	1
Lieged.d.Kathet.	6	6	6	5	5	4	7	5	4	6	4	2	1	4	3	7	5	4	2	3	4	9	5
Cortison(mg/Tg)	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	-
Humanalb.(ml)	20	20	-	10	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20	-
Gammaglob.(ml)	-	-	-	-	0,7	1,2	-	-	-	-	-	-	-	2	0,6	-	1	1	-	-	3	-	-
Penic.insges. (in Tausend IE)	750B	250B 1600C	200B 2000C	600B 1500C	256B 1800C 550B	1800C	640B	200B 2000C	256B 2000C	200B 1200C	600B 1600C	330B	240B	250B 3500C 240B	1300C	600B 2700C	250B 2400C	625B 2400C	600B 1500C	250B	600B 2000C	300B	250B 4000C
Dauerinf.(Tge)	5	3	5	5	5	6	7	5	4	4	4	2	0	7	3	7	5	3	0	3	4	7	5
Motor.Entwicklg bis ca2Jahrepp	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1
HB pp	11	18	[illegible]	16	15	16	8	-	18	[illegible]	14	16	18	18	18	11	18	11	13	8	12	-	13
Zust.d.Kind.bei Entl.aus d.Frkl.	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2	1	1	1	1	1	1
Lieged.in d.KK				40												28							
Zust.d.Kind.bei Entl.aus d.KK																							
Jetziger Zust. des.Kindes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1
Percent.bereich d.jetzig.Größe	50	90	75	50	50	30	15	50	50	50	75	75	75	45	50	25	2,5	10	80	-	80	75	15
Percent.bereich d,jetzig,Gewicht	50	50	70	50	90	30	25	25	50	50	50	75	75	75	70	10	20	10	75	50	50	80	30
Indikation für die AT	1	1	3	1	1	1	1	2	1	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Besonderheiten				Trinkschwäche, Übererregbarkeit, Schlafstörg. neurologisch ohne Bef.			Trinkschwäche,	Steißlage			Trinkschwäche				Grünes Fruchtwasser,	Gelbes Fruchtwasser, deutl. Entwicklgsstörung gegenüber d. Geschwistern, Pylorospasmus, Sprachstö. leichte Gleichgew.störg., Hepatosplenomegalie als Folge einer Pfortaderstenose, 1974 wegen splenogener Markhemmung Milzexstirpat. Patient ist neurolog. unauffällig.	Deutl. Entwicklgs.störg. geg. Geschw., Trinkschwäche, Sprachstörung, Übererregbarkeit, öfter krank als Geschw., chron. Anämie, körperl. u. geistig retardiert.			Trübes Fruchtwasser, Trinkschwäche	Hautausschlag		
Max.Bbr./Tag	15/3	12/2	11/4	20/4	18/5	17/4	21/2	8/3	21/2	17/2	15/3	6/4	6/4	17/5	10/3	16/3	14/3	16/4	5/2	10/3	13/3	22/6	20/3

Journal Nr. Jahr 19..	Para	Belastende Geburt.Anamnese	Schw.Dauer	Geburtsmodus	Geschl.u.Blutgr. v.Kind u.Mutter	Gewicht pp	Größe pp	Kopfumf.(so-br.)	Dir.Coombstest	Bor. pp	Tag d.max. Abn.	Dauer d.Ikterus	Apgar pp	Ausget.Blutmenge insges.(in ml)	Zahl d.AT	Lieged.d.Katheter	Cortison,ACTH	Humanalb.(ml)	Gesamtglob.(ml)	Penic.insges. (in Tausend IE)	Dauerinf(Tge)	Motor.Entwicklg bis ca.2.Jahren	Hb pp	Zust.d.Kind.bei Entl.aus d.Frkl	Lieged.in KK	Zust.d.Kind.bei Entl.aus d.KK	Jetziger Zust. d.Kindes	Percent.bereich d.jetzig.Größe	Percent.bereich d.jetzigen Gew.	Indikation für die aT	B e s o n d e r h e i t e n	Max.Abr./Tag
572pp 1970	1	o	38	3	♂A(+) O(-)	3200	51	34	-	4	7	o	10	800	1	2	-	-	1,4	375B 600C	2	3	-	1			2	50	60	1	1971 in der KK-Tüb.: Bewegungsarmut,einförmige Spontanmotorik,Extremitätenhypertonie Rumpfhypotonie,insges.eine linksbetonte, cerebrale Bewegungsstörung(Diplegie-Typ) seit1972besserung unter Krankengymnastik	10,7
597pp 1970	1	1	40	5	♂A(+) O(-)	4000	53	32	-	12	5	3	10	1400	2	2	-	10	1,6	100B 300C	3	1	12	1			1	25	50	2		22/3
687 1970	2	o	37	3	♀A(+) O(-)	2200	47	30	+	7	6	9	8	900	2	7	-	-	-	400B 200C	6	1	8	1			1	25	40	1		18/6
786 1970	2	o	40	2	♀O(+) A(-)	3400	49	32	+	8	3	4	10	1400	2	5	-	-	2	250B 250C	4	3	-	1			2	30	50	1	Trinkschwäche,deutl.Entwicklungsverzögerung im Säuglingsalter geg.Geschw.,Übererregbarkeit,weniger lebhaft u.aufgeschlossen als Geschw.,Chron.Anämie,	15,3
1201 1970	2	o	38	3	♀A(+) A(-)	3400	51	34	+	6	4	7	7	1400	2	6	12	-	-	200C	4	1	-	3	24	1	1	10	15	1	Hydropische Placenta,Trinkschwäche	11/4
1210 1970	1	o	38	1	♂O(+) O(-)	3400	48	31	-	2	6	6	10	900	1	1	-	10	0,7	500B	2	1	-	1			2	2,5	5	3	Trinkschwäche,Stottern,Übererregbarkeit, Schlafstörung,Anämie bis zum 6.Lebensmon.	20,6
1215 1970	3	o	37	2	♂A(+) A(-)	3000	50	32	-	5	2	4	10	700	1	3	-	-	5	300B 250C	3	1	-	1			1	10	25	1		11,2
1241 1970	1	o	39	1	♂A(+) A(-)	3000	49	32	-	2	5	o	9	500	1	2	-	-	0,5	200C 200B	o	1	-	1			1	50	50	3		20,5
1256 1970	5	o	38	2	♀O(+) O(-)	2400	46	31	+	5	3	o	10	1000	1	3	-	-	0,5	500C 400B	3	1	-	1			1	2,5	10	1		10,3
1321 1970	3	6	38	2	♀O(+) A(-)	2600	47	30	+	8	5	7	10	900	1	4	-	-	0,5	200C	4	1	-	1			1	10	30	1		13,5
1350 1970	5	2	37	1	♀O(+) O(-)	3600	52	32	+	2	3	4	10	600	2	6	-	-	0,7	280B 525C	o	2	-	1			1	40	25	1	Bräunliches Fruchtwasser	13,3
1483 1970	3	o	37	1	♀A(+) O(-)	3200	49	31	-	14	6	6	10	1000	1	5	-	-	1	500B	0	1	-	1			1	50	50	2		19,6

E.) Literaturverzeichnis

(1) A l b e r s, W.H. et al.: A symptomatic bacteriämia in newborn infants. J. Pediat. 69(1966)193

(2) A l l e n, F.A.: Indution of labor in the management of erythroblastosis fetalis. Quart. Rev. Pediatr. (1957) 1

(3) Asperger, H.: Zerebralschäden beim Kind durch Rhesusinkompatibilität. Wiener klin. Wschr. 27 (1970) 5o6

(4) Axmann,H. Erfahrungen mit einem neuen Blutausgerät. Kinderärztl. Praxis 6(1962) 264

(5) Ballowitz, L.: Fleischhauer,G.: Cerebrale Spätschäden bei Icterus gravis mit und ohne Austauschtransfusion. Mschr. Kinderheilkunde 1o5 (1957) 328

(6) Ballowitz,L. Betrachtungen über Spätschäden bei Icterus gravis mit und ohne Austauschtransfusion.Mschr.Kinderheilkunde 1o1 (1953) 4O

(7) Ballowitz,L.: Mhn in: Linneweh: Die Pronnose chron. Erkrankungen. Springer-Verlag Berlin (196o) 34

(8) Ballowitz,L.: Stück,B.: Spätschäden nach schwerem Neugeborenenikterus. Pädiat. Praxis 3 (1964) 9

(9) Bartsch, F.K.: Fetale Erythozyten im mütterlichen Blut und Immunprophylaxe der Rh-Inkompatibilität. Acta Obstetr. Gynec. Scand (Suppl) (1972) 2o

1o) Baty, J.K.: Blackfan, K.M., Diamond, L.K.: Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anamia of the newborn. J. Pediat. 1(1932) 269.

(11) Beckmann,G.: Das Hörgestörte Kind.
Ohr-Nasen-und Kehlkopfheilkunde
18o (1962)

(12) Beckmann,R. et al.: Erythroblastoseprobleme.
Dtsch.med. Wschr. 79 (1954) 1157

(13) Begemann,H.: Klinische Hämatologie. Thieme
Verlag Stgt. 197o

(15) Betke,K. et al.:Fetales Hämoglobin und fetale
Erythrozyten im mütterl. Blut während
d. Schwangerschaft u. unter d. Geburt.
Münch.Med.Wschr. 11O (1968) 5o9

(14) Beliznai, P.: Pap,P.: Nachuntersuchungen von Kindern, die einen Icterus gravis durchgemacht haben. Zbl.Kinderhkl. 92(1964)231

(16) Betke,K. et al.: Bilirubinausscheidung in: Die
physiologische Entwicklung des Kindes.
Linneweh S. 142 Springer-Verl. Berlin 1959

(17)Bickenbach, W.: Kivel,F.: Mikroskopische Untersuchungen an Erythroblastoseplazenten
Arch. Gynäk. (195o) 559

(18) Boeswillwald, M. et al.: Devenir intellectuel de 71 enfants ages de 2 a 13 ans atteints a la naissance de maladie haemolytque. Rh non compique. Archive France, Pediat.24(1967)687

(19) Boggs, T.R.: Suvival rates in Rh-sensitations 14o interrupted versus 141 uninterrupted pregnancies. Pediatrics 33(1964)758

(2o) Boggs,T.R.: Westphal,M.C.: Pediatrics 26 (196o)745

(21) Bowmann,J.M.:Pollack,J.M.: Amniotic fluid spektrophotometric in erythroblastosis. Pediatrics 35 (1965)815

(22)Bossi, E.: Der Einfluß des ABO - Blutgruppensystems auf d. Entstehung des durch Rh-Inkompatibilität bedingten Mhn. Helevetia Paediat. Acta (1964) 34

(23) Buetow, K.C. et al.: Septicemia in premature infants. Amer. J.Dis. Child 11o(1965)29

(24) Buttenberg, H.,Walch,R.: Pfortaderthrombose als Folge wiederholter Austauschtransfusion über verweilende Nabelkath. Mschr. Kinderhkl. 116 -(1967)-33

(25) Chown, B.: Anemia from bleeding of the fetus into mothers circulation. Lancet I (1954) 1213

(26) Carol,W. et al.: Die Prognose des Mhn. in der Sicht moderner Therapie. Zbl. für Gyn. 41 (1963) 1468

(27) Claireaux,A.E.: Arch. Dis. Child. 25(195o) 61

(28) Craig, J.M.: Arch. Dis. Child. 25 (195o) 61

(29) Daetwyler, A.: Ergebnisse der Nachuntersuchung der ersten 1oo in Bern wegen Icterus gravis behandelten Kinder. Helvetia Paediatrica Acta Suppl. 12 (ad Vol.18) 1963 Fasc.3

(3o)Dahr, P.: Kindler,M.: Erkenntnisse der Blutgruppenforschung seit d. Entdeckung des Rh-faktors. Schattauer Stgt. 1961

(31) Davis,B.S.: Gerrad,J.: Waterhouse,J.H.: The pattern of haemolytic disease of the newborn. Arch. Dis.Childh. 28(1953) 466

(32) Deutsche Forschungsgemeinschaft: Rh-neg. Forschungsbericht. H.Boldt-Verlag 1973

(33) Diamond, L.K.: Ptoc.R.Soc. Med.4o(1947)546

(34) Diamond, L.K.: Replacement transfusion as treatment for erythroblastosis fetalis Pediatrics 2 (1948) 520

(35) Diamond, L.K.: Ped. 6 (1950) 441

(36) Dieckhoff.D.: Theile,L.: Münch, med Wschr. 1o2 (196o)

(37) Dittmar, F.W.: u. Hickl,E.J.: Angewandte Perinatologie Urban und Schwarzenberg

(38) Dobler, H.-J.: Indikation zur AT. Fortschritt med. 87(1969) Nr. 12 528

(39) Doose,H.: Lassig,H.: Sager,L.A.: Zur Prognose des Mhn (Klin. und EEG-Nachuntersuchungen) Med. Welt (196O) 1655

(4O) Dortmann,A.: Küster,E.: Stapper,H.: Zur abwartenden Haltung bei der Behandlung von Neugeborenen mit Rh-Erythroblastose. Arch. f. Kinderhkl. 175(1967) 236

(41) Dortmann, A. et al.: Infektionsrisiko der AT. Z. Kinderhkl. 1o6 (1969) 14

(42) Dost, H.: Pädiatrische Aspekte beim Mhn. In: Kepp,H. Oehlert,G.: Aktuelle Probleme d. Mhn. Enke, Stg. 1963

(43) Eggers, H. et al.: Zur Spätprognose des mit Blutaustauschtransfusion behandelten Mhn. Zschr. f. Kinderhkl. 88 (1963) 226

(44) Eggimann, P.: Ann. Paediatr. (Basel) 172(1948)73

(45) Erkan,V. et al.: The complications of chronic umbilical vessel catherisation (abstract) Pediat. Res, 2(1968) 317

(46) Essicke, G.: Zur Therapie der Leberschädigung beim Mhn. Mschr. Kinderhkl. 1o7(1959)1

(47) Ewerbeck, H.: Lebererkrankungen im Kindesalter. Ergebnisse inn. Medizin Kinderheilkunde N.F. 6(1955) 466

(48) Fairchild, J.P.: etal.: Flora of the umbilical stump. J. Pediat. 53 (1958) 538

(49) Finn, R. et al: Experimental studies on the prevention of Rh-haemolytic disease. Bull. Sloane Hospital Woman 4 (1962) 147

(5O) Finn, R. et al.: Transplantal haemorrhage. Transfusion 3 (1963) 114

(51) Fischer, K.: Mhn. In: Opitz, H. und Schmid,F. Handbuch der Kinderhkl. Bd.1 Teil 2 Springer (1971)

(52) Fischer,K.: Mhn im ABO- System Stgt. Thieme1961

(53) Freda, V.J. et al,: Antepartum management of Rh-haemolytic disease. Bull. Sloane Hospital Woman 8 (1962) 147

(54) Freda, V.J. et al.: Placental transfer of antibiotics in man. American J. Obstetr. Gynec. 84 (1962) 1756

(55) Freda, V.J. et al.: The Rh- problem in obstertrics and a new concept of its management using amniocentèsis and spectrophotometric scanning of amniotic fluid. Am. J. Obstetr. Gynec. 92(1962)341

(56)Gmyrek, D. et al.: Bioptische und klinische Untersuchungen zum Leberschaden bei Rh-Inkomp. Zschr.F. Kinderhkl. 1o3(1968)3o7

(57) Gallasch, E.: Karte, H.: Kotiol,D.: Stein,H.: Mhn. Medizinklinik13 Jg. 63(1968)481

(58) Gluck, L. et al.: Septicema of the newborn. Pediat. Clin.N.Amer. 13 (1966) 1131

(59) Harering, M.: Zur Frage der vorzeitigen Geburtseinleitung beim Mhn. Gebh. und Frauenhkl.26 (1966)278

(6O) Haering,M.: Untersuchungen zur Diagnose und Prophylaxe des Mhn. Habilitationsschrift Med, Fak. d. Univ. Düsseldorf 1968

(61) Haile, H.: Erfahrungen der Tübinger Frauenklinik an 35 Rh-bedingten Erythroblastosefällen. Z.Gebh. u. Gyn. 133(195o)2o7

(62) Harnack, von G.A. Springer 1968 S.48

(63) Hempel, H.C.: Breidenbach,H.: 1o Jahre AT bei Mhn. und Hyperbilirubinämie. Kinderärztl. Praxis 16. Jahrg. Heft 12

(64) Herlyn, U. et al.: Der Einfluß der großmütterlichen Rh-Zugehörigkeit auf die Rh-Faktor- Sensibilisierung auf dem Wege der Immuntoleranz. Gebh. u. Frauenhk . 25 (1965) 248

(65) Hinger, H.U.: Der Einfluß der Behandlung des Mhn auf d. Spätprognose. 966 Dissertation Univ. Frauenklinik Tübingen.

(66) Hirszfeld, L.: Zborowski,H.: Gruppenspezifische Beziehung zwischen Mutter und Frucht und elektive Durchlässigkeit der Plazenta. Klin.Wschr. 1152 (1925)

(67) Hoffbauer, H.: Pränatale Diagnose des Mhn. Gebh. u. Gyn. 16O (1963) 8O

(68) Holländer,L.: Zur Frage des Morbus haemolyticus des Neugeborenen verursacht durch Anti-A oder Anti-B.
Zschr. Gebh. und Frauenhk. 4 (1958)423

(69) Hsia, D.Y.Y. et al.: Erythroblastosis fetalis. 8 studies of serumbilirubin in relation to kernikterus.
New Engl. J.Med. 247(1952)668

(70) Hummel,K.: Biostatische Abstammungsbegutachtung
Tabellenband 1, Fischer, Stgt.1971

(71) Issel, E.P.: Die Erfahrungen an der Universitätsfrauenklinik Berlin mit Blutinkompatibilitäten in den Jahren 1950 bis März 1962.
Zbl. Gyn. 85 (1963) 1652

(72) Jablonski, W.J.: Risks associated with exchange transfusion.
New Engl. J. Med. 266(1962) 155

(73) Johnston, R.B. et al.: Observations on blood Cultures with exchange transfusion of the newborn. Pediatrics 32(1963)1097

(74) Johnston, W.H.et al.: Erythroblastosis fetalis and hyperbilirubinaemia. A five-year follow-up with neurological, psychological and audislogical evaluation.
Pediatric 39 (1967) 88

(75) Joppich, G.: Ther. Gegenw. 6 (1948) 8

(76) Joppich, G.: Österr. Z. Kinderhk. 8(1950) 7

(77) Kaloud, H.: Koch,J.: Katamnestische Untersuchungen nach Icterus gravis.
Pädiat. Pädol. 1 (1965) 356

(78) Kellner, H. et al.: Der Kernikterus, seine Pathogenese und Therapie unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse über das "direkte" u. das "indirekte" Bilirubin. Dtsch.med.Wschr. 83 (1958) 1983

(79) Kessler, L. et al.: Hör-u. Sprachstörungen nach Neugeborenenhyperbilirubinämie. Zsch.Laryng.Rhinolog.Otolog.48(1969)581

(80) Keuth, U.: Zur Neugeborenensepsis. zsch. Kinderhk. 101(1967)270

(80) Kleihauer, E. et al.: Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrozyten eines Blutausstriches. Klin.Wschr. 35(1957) 637

(81) Kleihauer,E. et al.: Fetales Hämoglobin und fetale Erythrozyten. Beiheft zum Archiv f. Kinderhk. 53 Enke-Verlag Stgt. 1966

(82) Klin, B.S.: Mikroscopic observations of the placental erythrocytoxic anemia and in normal pregnancy. American J. Obstert.Gynec.56(1948)226

(83) Kölbl, H.: Erfahrungen der AT-Therapie an d. Universitätskinderklinik Wien. Mschr. Kinderhk.103 (1955) 368

(84) Kölbl,H.: Früh-und Spätfolge bei Ikterus gravis-Kindern nach Blutaustauschtransfusionen. Wiener klin.Wschr. 10 (1955) 172

(85) Krieg, H.et al.: Zur Frage des Übertritts fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf. Med.Welt 17(1966) 1123

(86) Kubli, F.: Fetale Gefahrenzustände und ihre Erkennung. Thieme Stgt. 1967

(87) Künzel,R. u. Reich.J.: Untersuchungen zur Keimbesiedlung von Nabelvenenkathetern bei Neugeborenen.
Kinderärztl. Praxis 36(1968) 1o9

(88) Kunad, Th.: Über Schwierigkeiten und Gefahren beim Katheterisieren der Nabelvene.
Kinderärztl. Praxis 35 (1968) 1o9

(89) Landsteiner,k.: Wiener,A.S.: An agglutinable factor in human blood, recognized by immunsera for rhesus blood.
Proc.Soc.exp.Biolog.Med.(N.J.)43(1940)223

(90) Lau, H.: Pfau,P.: Nachuntersuchungen und epikritische Betrachtung unserer in den Jahren 1947 bis 1957 behandelten Neugeborenen mit fetaler Erythroblastose.
Med.Welt 41 (1960) 2139

(91) Lempp, R.: Frühkindliche Hirnschädigung und Neurose. Huber Bern (1964)

(92) Levine,P. et al.: The role of isoimmunisation in the pathogenèsis of erythroblastosis fetalis.
Americ.J.Obstetr.Gynec.42(1941)925

(93) Levine, P. et al.: An unusual case of intragroup agglutination.
J.Amer.Med.Association 113(1939) 126

(94) Levine, P, et al.: Serological factors as possible causesof spontaneous abortions.

(95) Liley, A.W.: Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitiziation.
Americ.J.Obstetr.Gynec.82(1961)1359

(96) Linde, L.M. et al.: Umbilical vessel cardiac catetherisation and angiocardiography circulation 34 (1966) 984

(97) Loebell, E.: Schuluntersuchung über die Häufigkeit von Hör-und Sprachstörungen.
Aus: HNO (Berlin) 14

(98) Löschke, A.: Über Leberschädigung im Säuglingsalter. Z.ärztl.Fortbildung 51(1962)421

(99) Luboldt, W.: Zbl. Gynäkologie 8 (1958)

(100) Martius,G.: Die Pathogenese des Mhn.
Thieme Ver. Stgt. 1956

(101) Masson,A. et al.: Klinische, psychologische und elektroencephalographische Studie an einer Gruppe von Kindern mit Icterus neonatorum.
Ann. Pädiat.184 (1968) 27

(102) Mast, H.: Mhn. die antenatale Diagnose der Rh-Erythroblastose und ihre Therapie.
Im Beilagenheft zu Bd. 170 d. Zschr. f. Gebh. und Gyn. 1969.

(103) Matz, J. et al.: Klinische Nachuntersuchungen zur Frage der Spätprognose des Rh-bedingten Mhn.
Pädiatrie u. Grenzgebiete 9(1970)196

(104) Mayser, P.: Prognose des Mhn. seit Behandlung mit Austauschtransfusion. MMW 48(1961)2372

(105) Mengert,W.F. et al.: Placental transmission of erythrocytes.
Amer,J.Obstetr.Gynec. 69(1955) 678

(106) Mittelstrass,H.: Horst,W.: Zur Frage des plazentaren Erythrozytenübertritts unter der Geburt. Untersuchungen mit radiomarkierten Erythr.
Klin.Wschr. 19(1951) 412

(107) Mollison, P.L.: Cutbush,M.: A method of measuring the severity of a series of cases of hemolytic disease of the newborn. Blood 6 (1951) 777

(108) Mollison, P.L.: Cutbush,M.: Blood transfusion in clinical medicin.3rd.Ed.Blackwell

(109) Mollison, P.L.: Lancet (1949) 513

(110) Müller, K. et al.: Klinische Nachuntersuchungen zur Frage der Spätprognose d. Rh-bedingten Mhn.
Pädiatrie und Grenzgebiete 9(1971) 63

(111) Muralt,G.: Gugler,E.: Die Reifung der Immunglobuline. Helv. med. Acta 26 (1959) 410

(112) Naesland,J.: Nylin,G.: Investigastions on the permesibility of the placenta with the aid of redblood corpuscles with radioactive phosphorus.
Acta med. Scandi-17o(1946)126

(113) Neu, W.: Ergebnisse bei d. Behandlung d. fetalen Erythroblastose unter besonderer Berücksichtigung d. Mortalität u. Spätprognose
Zschr. f.Kinderhk. 84(196o) 23

(114) Nickol, H.J.: Die Abhängigkeit der kindl. Hörstörung von serol. Werten beim Mhn.
Arch. Ohrenhk. 18O (1962) 216

(115) Nierhaus, K.: Untersuchungen über fetales Hb und fetale Eryth. im mütterl. Blut während d. Schwangerschaft u. unter der Geburt.
Inaug. Dissert. Med.Fak. Tüb. 1966

(116) Norska, J.: Turlej,S.: Die körperliche und psychische Entwicklung der Kinder nach Mhn.

(117) Ohlbrich, G. et al.: Klinische Nachuntersuchungen zur Frage d. Spätprognose des Rh-bedingten Mhn.
Pädiatrie u. Grenzgebiete 9 (197o)176

(118) Ohlenroth, G.: Nachuntersuchung v. Kindern nach Mhn. Med. Klin.26(1962) 113o

(119) Oski, F.A.: Allen,D.M.: Diamond,L.K.: Portal hypertension, a complication of umbilical vein catheterization. Pediat. 31 (1963) 297

(12o) Pastor, B.: Lage des Nabelkatheters bei 1oo verstorbenen Frühgeborenen u. Komplikationen dieser Behandlungsmethode. Inaugg ,Dissert.Med.Fak.Tübingen 1974

(121) Patzer, H. et al.: Todesursachen beim ict. gravis neonatorum. Münch.med.Wschr. 97(1955) 633

(122) Pfleiderer, A. jun.: Die AT beim Neugeborenen in der Universitätsklinik für Frauenhk. Tübingen. Med. Welt 45 (1963) 2282

(123) Pfleiderer, A. jun.: wie oben, aber S. 1351

(124) Platterer, F.: Observationes in hominis affectibus Basiliae L.König 1614

(125) Polacek, K.: Die frühzeitige Indikationsstellung zur At bei hämolytischen Neugeborenenerkrankungen. Mschr. Kinderhk. 111(1963) 6

(126) Preisler, O. et al.: Mhn. und spätere Entwicklung der Kinder. Dtsch. med. Wschr. 88 Jg.(1963)1828

(127) Probst,V.: Ergebnisse bei d. Behandlung d. Mhn. Gebh. u. Frauenhk.18(1958)418

(128) Pschyrembel, W.: Prakt. Gebh. de Gruyter Berlin 1973 S.734

(129) Rautmann, H.: Die Blutbildung bei fötaler allgemeiner Wassersucht.
Ziegl. Beitrag 54 (1912) 332

(130) Robertson, J.G.: The value of introduction of labor in Rh-isoimmunisation.
J.Obstetr.Gynec.Brit.Cwlth.71(1964)54

(131) Robertson, J.G.: Examination of amniotic fluid in Rh-isoimmunuziation.
Amer.J.Obstertr.89(1964) 147

132) Robertson, J.G.: Fallacies in the prediction of the severity of hemolytic diseases of the newborn in patients with Rh-isoimmunization.
Americ.J.Obstetr. 89 (1964) 1o6o

(133) Roloff,D.: Hirche,U.: Pastor,B.: Untersuchungen über die Lage u. anatomisch faßbare Komplikationen bei Nabelvenenkatherisierung.
Mschr. Kinderhk.7 (1973) 465

(134) Roth, N.: Schweizer med. Wschr.88(1958) 446

(135) Ruckes, J. et al.: Histomorphologie der Nabelvene, der Pfortader und des ductus venosus Arantii des Früh- und Neugeborenen nach Einführung von Kunststoffkathetern.
Mschr. Kinderhk.114 (1966) 9o

(136) Rudolph, A.M. et al.: Studies on the circulation in the RDS.Mschr.Kinderhk.
Ped.27 (1961) 551

(137) Ruckstuhl, J.: Titerverlauf u. hämolytischer Späteffekt des Rh-AK bei Austauschtransfusion bei Neugeborenen mit Rh-bedingter hämolytischer Anämie.
Helv.pädiat.Acta 25(197o) 258

(138) Saling, E.: Technik der AT.
Bib. gynaec. fasc. 38 (1966) 101

(139) Schärer, K.: Zur Spätprognose des Mhn. bei ABO-Inkompatibilität.
Helv.Päd.Acta Vol.18 Fasc.5 (1963)377

(140) Schellong,G.: Zur Problematik des Bilirubinspiegels beim Neugeborenen.
Mschr. Kinderhk. 108 (1960) 128

(141) Schellong.G.: Icterus neonatorum
Thieme Stgt. 1962

(142) Schellong,G.: Mhn. durch kombinierte Unverträglichkeit im ABO-und Rh-System.
Mschr. Kinderhk. 107(1959) 117

(143) Schellong,G.: Untersuchungen über die Brauchbarkeit des Polacek-Diagramms zur AT.
Mschr. Kinderhk. 115(1967) Heft1

(144) Schneeweis, B. et al.: Klinische Nachuntersuchung zur Frage der Spätprognose des Rh-bedinten Mhn.
Pädiatrie u. Grenzgebiete 9(1970)149

(145) Schneider,J.: Schoof, G.A.: Die fetomale Mikrotransfusion während d. Geburtsverlaufs.
Zbl. Gyn. 86 (1964) 1829

(146) Schurno, A.: Eggers,H.: Dahl, D.: Hörstörungen bei Mhn. nach Behandlung mit Blutaustauschtransfusionen.
Kinderärztl. Praxis 33(1965) 457

(147) Selemann, K.: Z. Kinderhk.75(1954) 189

(148) Solyga, P. et al.: Klinische Nachunters. zur Frage der Spätprognose d. Rh-Mhn.
Pädiatrie u. Grenzgebiete 9(1970)162

(149) Speiser, P.: Über die immunbiologischen schutzmechanismen gegen Rh-bedinten Mhn. mit besonderer Berücksichtigung der sogenannten Ausnahmefälle d. ABO-Rh-Antagonismus.Klin.Med.14(1959) Beiheft

(15o) Spielmann,W.: Doller,H.: Die Bedeutung der Blutgruppenserologie für die Gegurtshilfe Wien med. Wschr.111 (1961) 375

(151) Stur, O.: Indik. u. Technik d. AT Ergebnisse einer internationalen Umfrage. Pädiat. u. Pädol. 1 (1965) 267

(152) Sundal, A.: Erythroblastosis fetalis. A survey of 491 consecutive cases of Rh-immunization in pregnancy. Part 1 u. Acta paediatrica, Suppl. 135 203a.vol.52 (1963) 65

(153) Thomson, K. Berle,B.: Plazentabefunde bei Rh-Inkompatibilität. Arch.Gynäk. 192 (196o) 628

(154) Thomas,J.: Zur Prophlaxe u. Therapie d. fetalen Erythroblastose. Gebh.u. Frauenhk. 18 (1958) 416

(155) Tizard, J.P.M.: Portal Hypertension following exchange transfusion through the umbilical vein. Proc.Roy.Soc,Med.55 (1962) 772

(156) Vest, M. Physiologie und Pathologie d. Neugeborenenikterus. Karger, Basel/N.Y.1959

(157) Walker,W.: Factors of influencing the role of premature induction in the prevention of hydrops fetalis. Proc.7th Congr. Europ.Soc.Hasmat.London PartII(196o)1186

(158) Walker, W.: Murray,S.: Russel,J.K.: Induction of labor to prevent current stillbirth due to haemolytic disease. Lancet I (1957) 348

(159) Walker, W.: Murray,S.: Haemolytic disease of the newborn as a family problem. Brit. Med. J. 1 (1956) 187

(160) Wallenstein, H.: Treatment os severe erythroblastosis by simultaneously removal and replacement of the blood of the newborn infants. Sciencelo3 (1946) 583

(161) Weber, und Ströder,J.: Bleibende Schäden nach Rh-Erythroblastose, ABO-Ery.bl. und Hyperbilirubinamie in d. Neugeborenenperiode. Klinische Pädiatrie 183 (1973)382

(162) Weiland,A.: Verschiedene Methoden des Nachweises von fetalen Zellen; Schwierigkeiten bei d. Bestimmung u. voraussichtliche künftige Entwicklung dieser Frage. Geburtshilfe.Frauenhk.28 (1968)587

(163) Welsch, H. et al.: AK-Befunde nach Schwangerschaften mit Rh-Konstellation. Arch.Gynäk. 2o4 (1967) 239

(164) Weyers, H.: Kinderärztl.Praxis 14 (1956) 289

(165) WHO : Prevention of Rh-Sensibilization. WHO Technic.Report Ser. 468(1971)7

(166) Wiener, A.S.: Wexler?j.B.: The use of heparin when performing exchange blood transfusion in newborn infants. J.Laborat.Clin Med.31 (1946) 1o16

(168) Wimhofer, H et al.: Untersuchungen über die Einschwemmung fetaler Erythrozyten in d. mütterl. Kreisl. bei Spontangeburt u. geburtshilflichen Eingriffen. Geburtsh. Frauenhk. 22 (1962) 589

(169) Zeitlhofer, J. et al.: Diffuse intraacinäre Leberzirrhose u. Hydrops congenitus bei Rh-Inkompatibilität.
Östr. Z. Kinderhk. 5 (1950) 217

(170) Zipurski, A. et al.: The transplacental passage of fetal red blood-cells and the pathogenisis of Rh-Immunization during pregnancy.
Lancet II (1963) 489

(171) Zollinger, H.U.: Die pathologische Anatomie der Erythroblastose.
Verk. dtsch. Ges. Pathol.4o (1956)22

(172) Zollinger, H.U.: Helv. paediat. Acta.Suppl.2 (1946) 127.

Lebenslauf

Am 12. Mai 1947 wurde ich, Bernd Helmut Sadler, als zweiter Sohn des Kommunalbeamten Helmut Sadler und seiner Ehefrau Lydia, geb. Stöhrer, in Pforzheim geboren.

In Niefern-Öschelbronn, dem damaligen und heutigen Wohnsitz der Familie, besuchte ich 4 Jahre die Grundschule. Im Anschluß daran erfolgte der Besuch des neusprachlichen Hebelgymnasiums in Pforzheim, wo ich im Sommer 1967 die Reifeprüfung ablegte. Zwischenzeitlich hatte ich meine Gymnasialausbildung für die Dauer eines einjährigen USA-Aufenthaltes unterbrochen; dort Besuch der letzten Klasse der Highschool in Thomasville Georgia mit Abschlußdiplom.
Vom 1. Oktober 1967 bis 30. September 1968 leistete ich meinen Grundwehrdienst ab.

Ab Wintersemester 1968 studierte ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen Humanmedizin. Am 23. Dezember 1975 Abschluß des Studiums an der obengenannten Universität mit Staatsexamen.

Am 15. Februar 1976 begann ich meine Tätigkeit als Medizinalassistent am Städt. Krankenhaus in Ravensburg. Am 1. 4. 77 Wechsel an das Fürst-Carl-Landeskrankenhaus in Sigmaringen, wo ich bis zum heutigen Tage als Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung arbeite.